



Mestrado em Instrumentação Biomédica

**Tecnologia Retmarker e suas aplicações:
acompanhamento e exploração do uso em novos
locais – Estágio na Retmarker**

Relatório de Estágio apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Instrumentação Biomédica

Autor

Mariana Alpoim Batalha

Orientadora

**Doutora Verónica Maria Marques do Carreiro Silva
Vasconcelos**

Professora do Departamento de Engenharia Eletrotécnica
Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

Supervisor de Estágio

Engenheiro João Diogo Ramos

Retmarker S.A.

Coimbra, maio 2018

Agradecimentos

Na realização deste estágio houve várias pessoas que estiveram sempre do meu lado e a quem tenho de agradecer por todo o apoio que me deram.

Começo por agradecer à minha orientadora de estágio do Instituto Superior de Engenharia de Coimbra (ISEC), professora Verónica Vasconcelos, ao meu orientador da Retmarker, Engenheiro João Diogo Ramos e também ao Engenheiro Nuno Almeida, colaborador da Retmarker, que sempre me ajudou desde o início do estágio e facilitou muito a minha integração na empresa.

Agradeço também ao resto da equipa da Retmarker pelo espírito criado na empresa que sempre foi de companheirismo ajudando sempre no que podiam.

Quero agradecer à minha amiga Ana Costa por ter estado sempre ao meu lado nos bons e nos maus momentos durante esta fase.

Por último, agradeço aos meus pais e a toda a minha família que sempre acreditaram em mim e me deram força nas alturas em que mais precisei.

Resumo

A Retinopatia Diabética é uma das complicações da Diabetes *Mellitus* que corresponde à principal causa de perda de visão no mundo. A recomendação para um acompanhamento e uma prevenção da sua evolução para estádios mais avançados, tais como: a Retinopatia Proliferativa e o Edema Macular Clinicamente Significativo, baseia-se num exame ocular anual, a retinografia. De modo a tentar examinar o maior número de pessoas com Diabetes *Mellitus* possível, são efetuados rastreios sistemáticos anuais em que é realizado esse exame ocular, posteriormente avaliado indicando os casos que necessitam de ser encaminhados para tratamento.

Em 2011, foi implementado nos rastreios sistemáticos de Retinopatia Diabética a tecnologia Retmarker, desenvolvida pela empresa Retmarker S.A. baseada num sistema de diagnóstico automático capaz de detetar lesões na retina que são comuns em doentes com Retinopatia Diabética. A tecnologia Retmarker apresenta desempenhos na ordem dos 95% de sensibilidade e 70% de especificidade, o que o torna um sistema seguro. Deste modo, o número de casos em que é necessário ocorrer a intervenção humana é muito menor, fazendo com que seja possível avaliar mais casos com os mesmos recursos pois apenas cerca de 5% de todos os pacientes rastreados são os que necessitam de tratamento.

O trabalho apresentado neste relatório baseia-se na aplicação da tecnologia Retmarker para além dos rastreios sistemáticos realizados em Portugal. Em 2015, a tecnologia Retmarker começou a ser implementada nas óticas. De modo a avaliar se seria possível reduzir os custos associados a um rastreio de Retinopatia Diabética, sem pôr em causa o desempenho da tecnologia, foram analisadas as retinografias tiradas nas óticas com câmaras não-midriáticas portáteis, estas câmaras apresentam valores mais reduzidos do que as câmaras usadas normalmente em rastreios.

Obtiveram-se valores de sensibilidade de 100%, significando que nenhum caso foi perdido e valores de sensibilidade perto dos 70%. Concluindo-se que o uso destas câmaras de baixo custo não coloca em causa os valores de sensibilidade e especificidade da tecnologia Retmarker.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus*, Retinopatia Diabética, Retinografia, Retinopatia Não Proliferativa, Retinopatia Proliferativa, Câmaras não-midriáticas, Rastreio Sistemático

Abstract

Diabetic Retinopathy is one of Diabetes Mellitus complications which corresponds to the main cause of vision loss in the world. The recommendation for prevention and follow-up of Diabetic Retinopathy, so that it doesn't evolve to advanced stages like: Proliferative Retinopathy and Clinically Significant Macular Edema is based on an annual exam, fundus ocular image. In order to examine the biggest number of people with Diabetes Mellitus, annual systematic screenings are done where fundus ocular images are taken to the patients and the cases are evaluated so that the ones who need to be treated are forwarded.

In 2011, Retmarker technology was implemented in the systematic screenings of Diabetic Retinopathy developed by the company Retmarker S.A., based on an automatic diagnostic system capable of detecting retinal lesions that are common on Diabetic Retinopathy patients. Retmarker technology presents values of performance like 95% of sensitivity and 70% of specificity which makes this a safe system. This way, there are a smaller number of cases who need to have human intervention so it's possible to evaluate more cases with the same resources because usually only 5% of all screened patients need treatment.

The presented work is based on the application of Retmarker technology besides the systematic screenings realized in Portugal. In 2015, Retmarker technology started to be implemented at optical shops. In order to evaluate if it was possible to reduce the costs of a screening without putting in risk the system performance, fundus ocular images taken by portable non-mydratic cameras were evaluated, because these cameras are much cheaper than the ones that are used in systematic screenings.

Values of 100% of sensitivity and 70% of specificity were achieved, meaning that any case of referable diabetic retinopathy were missed. Concluding that the use of these low-cost cameras doesn't influentiate the performance values of Retmarker technology.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Fundus ocular image, Non Proliferative Retinopathy, Proliferative Retinopathy, Non-mydratic Cameras, Systematic Screening

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	i
Abstract.....	iii
Índice	v
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Siglas e Acrónimos	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Motivação	1
1.2. Objetivos	2
1.3. Empresa de Acolhimento	2
1.4. Organização do Relatório	3
2. ESTADO DA ARTE.....	5
3. RETINOPATIA DIABÉTICA.....	9
3.1. Diabetes <i>Mellitus</i>	9
3.2. Epidemiologia	10
3.3. Complicações causadas pela Diabetes <i>Mellitus</i>	11
3.4. Detecção e Tratamento	16
3.5. Rastreio Sistemático de Retinopatia Diabética	19
3.6. Tecnologia Retmarker.....	23
4. TECNOLOGIA RETMARKER NAS ÓTICAS	29
4.1. Câmaras portáteis <i>versus</i> câmaras não portáteis	30
4.2. Métodos	31
4.3. Resultados	32
5. TAREFAS DE SUPORTE À EMPRESA.....	35
5.1. Participação no Projeto Piloto Cantanhede.....	35
5.2. Otimização da análise das estatísticas da ARSC	36
6. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

Lista de Figuras

Figura 1 - Logotipo da empresa Retmarker SA (Fonte:[1]).	2
Figura 2 - Detecção de lesões pelo sistema EyeArt (Fonte:[9]).	6
Figura 3 - Morfologia associada a descritores baseados em bancos de filtros (Fonte:[9]).	6
Figura 4 - Métricas para deteção correta do campo do olho (Fonte:[10]).	7
Figura 5 - Relatório gerado pelo sistema IDx-DR (Fonte:[8]).	8
Figura 6 - Número total estimado de pessoas com idades entre 20-79 anos com Diabetes Mellitus em 2015 (Adaptado de [12]).	10
Figura 7 - Prevalência da Diabetes Mellitus e da Hiperglicemia Intermédia em Portugal – 2015 (Adaptado de [11]).	11
Figura 8 - Complicações causadas pelas Diabetes Mellitus (Adaptado de [11]).	11
Figura 9 - Efeitos da Retinopatia Diabética na visão (Fonte: [16]).	12
Figura 10 - Constituição do olho humano (Fonte:[19]).	13
Figura 11 - Detecção pela tecnologia Retmarker de microaneurismas.	14
Figura 12 - Detecção de Hemorragias pela tecnologia Retmarker.	14
Figura 13 - Detecção de lesões brancas pela tecnologia Retmarker.	15
Figura 14 - Exemplo de neovascularização (Fonte:[22]).	15
Figura 15 - Exame ao fundo do olho (Fonte:[25]).	16
Figura 16 - Exame de lâmpada de fenda para visualizar o interior do olho (Fonte:[26]).	17
Figura 17 - Fotocoagulação a laser (Adaptado de [28]).	18
Figura 18 - Injeção intravítrea (Adaptado de [29]).	18
Figura 19 - Vitrectomia (Adaptado de [30]).	19
Figura 20 - Escala de Snellen (Fonte: [37]).	20
Figura 21 - Retinografia do campo 2 olho direito.	21
Figura 22 - Retinografia do campo 1 olho direito.	21
Figura 23 - Funcionamento da tecnologia Retmarker no 1º rastreio.	23
Figura 24 - Funcionamento da tecnologia Retmarker quando o paciente já participou no rastreio.	24
Figura 25 - Funcionamento do rastreio da ARSC.	25
Figura 26 - Retinografias realizadas no âmbito dos Programas de Rastreio de RD (Adaptado de: [32]).	29
Figura 27 - Distribuição de folhetos no mercado de Febres.	35
Figura 28 - Análise anual do desempenho do sistema.	36
Figura 29 - Análise semanal do desempenho do sistema.	36

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores de Sensibilidade e Sensibilidade dos dois sistemas	6
Tabela 2 - Escala de Grading e Descrição.....	22
Tabela 3 - Resultado do Grading e Procedimentos a efetuar.	22
Tabela 4 - Classificação do grau de RD do dataset MESSIDOR [39].	26
Tabela 5 - Classificação do risco de EMD do dataset MESSIDOR [39].	26
Tabela 6 - Matriz de Confusão.	27
Tabela 7 - Resultados de sensibilidade e especificidade para o dataset MESSIDOR.....	27
Tabela 8 - Tabela comparativa das câmaras cujas imagens foram analisadas.	31
Tabela 9 - Caracterização dos diferentes conjuntos de teste com imagens das câmaras SmartScope e Volk.	32
Tabela 10 - Resultados das imagens do conjunto de teste 1.....	32
Tabela 11 - Resultados das imagens do conjunto de teste 2.....	32
Tabela 12 - Resultados das imagens do conjunto de teste 3.....	33
Tabela 13 - Resultados das imagens dos 705 pacientes das óticas.....	33
Tabela 14 - Resultados das imagens tiradas com a câmara SmartScope Pro, dos pacientes das óticas.....	33
Tabela 15 - Resultados das imagens tiradas com a câmara SmartScope, dos pacientes das óticas (* Não existem casos referenciáveis).	33

Lista de Siglas e Acrónimos

AAD – Associação Americana de Diabetes

AAO – Associação Americana de Oftalmologia

AIBILI – Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem

ARSC – Administração Regional de Saúde da zona Centro

CNTM – Centro de Novas Tecnologias em Medicina

CORC – Coimbra *Ophthalmology Reading Center*

DD – Diâmetro do Disco ótico

DGS – Direção Geral de Saúde

DM – Diabetes *Mellitus*

EMCS – Edema Macular Clinicamente Significativo

EMD – Edema Macular Diabético

FCEV – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

FID – Federação Internacional de Diabetes

FN – Falsos Negativos

FP – Falsos Positivos

HEM – Hemorragias

ISEC – Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

LB – Lesões Brancas

M – Maculopatia

MA – Microaneurismas

MESSIDOR – *Methods for Evaluating Segmentation and Indexing techniques Dedicated to Retinal Ophthalmology*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OND – Observatório Nacional da Diabetes

RD – Retinopatia Diabética

RNP – Retinopatia Não Proliferativa

RP – Retinopatia Proliferativa

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

TCO – Tomografia de Coerência Ótica

VP – Verdadeiros Positivos

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

VN – Verdadeiros Negativos

1. INTRODUÇÃO

O primeiro capítulo do presente relatório possui cinco subcapítulos. Primeiramente é feito um enquadramento, referindo o porquê deste estágio nesta empresa. Seguidamente, são referidas quais as motivações que levaram à aluna escolher este estágio e quais os objetivos propostos para serem efetuados durante o estágio. Por último, é feita uma apresentação da empresa onde foi realizado o estágio e uma breve descrição de como está organizado o relatório.

No âmbito da unidade curricular de projeto/estágio, do segundo ano do Mestrado em Instrumentação Biomédica foi dada a oportunidade ao aluno de escolher entre a possibilidade de realizar estágio ou projeto. A aluna decidiu optar pela opção estágio, pois desde que entrou no Mestrado em Instrumentação Biomédica sempre ambicionou pôr em prática os conhecimentos adquiridos nos seus estudos, tanto no Mestrado como na Licenciatura em Engenharia Biomédica – Ramo de Bioeletrónica.

O estágio foi realizado na empresa Retmarker S.A [1] e iniciou-se no dia 14 de Novembro de 2016 com data de término em 1 de Julho de 2017.

A empresa Retmarker S.A [1] participa nos rastreios sistemáticos de Retinopatia Diabética (RD) desde 2011, os algoritmos desenvolvidos pela empresa são utilizados como uma triagem de modo a diminuir o número de casos que é necessário enviar para avaliação manual por um *grader*. Contudo, os rastreios sistemáticos são insuficientes para a quantidade de pacientes com Diabetes *Mellitus* (DM) que é necessário rastrear. Portanto, a Retmarker SA [1], em 2015 começou a implementar a sua tecnologia de rastreio em outros locais, nomeadamente nas óticas. Foi então proposto à aluna que avaliasse se a utilização da tecnologia Retmarker nas óticas era viável.

Durante o estágio, a aluna realizou várias tarefas de apoio à empresa, estando algumas principais descritas no Capítulo 5.

1.1. Motivação

Foram dadas várias propostas de projetos e estágios aos alunos, do segundo ano de Mestrado em Instrumentação Biomédica. A aluna sempre teve vontade de realizar um estágio para que pudesse adquirir alguma experiência e conseguisse aplicar os conteúdos adquiridos durante a sua Licenciatura em Engenharia Biomédica - Ramo de Bioeletrónica e Mestrado em Instrumentação Biomédica.

Analisando todas as propostas de estágio disponibilizadas, a aluna decidiu concorrer à empresa Retmarker S.A. pois já tinha assistido a um seminário em que foi apresentada a empresa e ficou interessada. Reuniu com os orientadores da empresa e com a orientadora do Instituto Superior de Engenharia de Coimbra (ISEC) de modo a conhecer os mesmos e serem discutidas quais tarefas a aluna poderia realizar durante o estágio, ficando assim definido que iria realizar estágio curricular na empresa Retmarker S.A.

1.2. Objetivos

O principal objetivo do estágio foi o de avaliar se a tecnologia Retmarker, no âmbito de rastreio da Retinopatia Diabética, em diferentes locais e com diferentes câmaras, diminuía os seus valores de sensibilidade e especificidade, de modo a aproximar a tecnologia Retmarker dos seus potenciais utilizadores, pessoas com DM.

Inicialmente foram dadas diferentes tarefas de modo a que a aluna se conseguisse integrar na empresa e compreendesse o seu modo de funcionamento. Após esta fase de integração, o trabalho efetuado foi direcionado ao objetivo principal do estágio referido anteriormente.

O percurso a percorrer para atingir o objetivo do estágio baseou-se em analisar os materiais utilizados, nomeadamente os retinógrafos e avaliar quais os que acarretavam um menor custo sem comprometer a eficácia do sistema em termos de sensibilidade e especificidade.

1.3. Empresa de Acolhimento

A entidade acolhedora para a realização deste estágio curricular foi a empresa Retmarker S.A. [1].



Figura 1 - Logotipo da empresa Retmarker SA (Fonte:[1]).

Esta empresa surgiu de uma parceria, em 2005, entre o Grupo Critical [2] e a Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI) [3], tendo como objetivo o desenvolvimento de *software* para deteção de Retinopatia Diabética (RD), recorrendo a algoritmos de co-registo já desenvolvidos no Centro de Novas Tecnologias em Medicina (CNTM).

Nos finais de 2008, foi criada a Retmarker S.A. [1], tal como o nome indica *Retinal Marker* (Marcador da retina), uma companhia destinada ao desenvolvimento e comercialização de soluções inovadoras, no âmbito da oftalmologia, de modo a prevenir a perda de visão em doenças da retina.

Conjugando algoritmos de co-registo com um detetor de microaneurismas, em 2009, foi lançado o biomarcador "*Microaneurysm Turnover*" [4]. Este biomarcador é capaz de comparar o nível de atividade de certas lesões com o risco de progressão da RD para Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS).

Em adição ao biomarcador, foi desenvolvido em 2011, o *screening* ou rastreio [5]. O desenvolvimento desta tecnologia funciona como uma triagem. São tiradas retinografias aos pacientes com DM e estas imagens são enviadas para um centro de leitura onde é aplicada esta tecnologia. Feita a análise das imagens, as que demonstram suspeita de RD são analisadas por especialistas e as outras são descartadas. Após a análise dos especialistas, estes realizam um relatório da situação e decidem se é necessário encaminhar o paciente para tratamento ou não. Mais de 160 000 pessoas com DM já foram analisadas recorrendo a esta tecnologia, sendo que esta apresenta valores de sensibilidade na ordem do 95 %, isto é, o número de casos em que existe RD e esta não é detetada é muito pequeno e valores de especificidade na ordem dos 70%, o que representa que o número de casos em que é detetada RD e esta não existe é considerado muito pequeno. Estes valores de desempenho do sistema tornam-no num sistema fiável.

Este método de rastreio funciona de uma forma semelhante aos programas de rastreio sistemático. O cliente dirige-se à ótica onde lhe é dada a opção de realizar o exame Retmarker, que se baseia numa simples fotografia ao fundo do olho (retinografia), tal como é realizada nos rastreios sistemáticos. São tiradas quatro retinografias, duas a cada olho, uma centrada na fóvea e outra centrada no disco ótico, estas são avaliadas pelo sistema Retmarker sendo enviado o caso para avaliação humana caso exista suspeita de RD. É gerado um relatório e devolvido à ótica que se responsabiliza por entregar o mesmo ao cliente e encaminhá-lo para um profissional, caso exista necessidade nesse sentido.

1.4. Organização do Relatório

O primeiro capítulo, *Introdução*, faz um enquadramento do estágio e dos seus objetivos e retrata a empresa onde o mesmo foi realizado.

O segundo capítulo, *Estado da Arte*, possui uma breve descrição dos sistemas que existem semelhantes ao Retmarker.

O terceiro capítulo, *Retinopatia Diabética*, refere todo o enquadramento teórico desde a descrição da doença DM, a sua prevalência, a deteção e tratamento da RD e como funcionam os rastreios sistemáticos de RD e a tecnologia Retmarker.

O quarto capítulo, *Tecnologia Retmarker nas Óticas*, fala sobre o objetivo principal do estágio, incluindo uma introdução das câmaras utilizadas para estudo, das quais foram usadas as retinografias para avaliação e quais os resultados obtidos.

O quinto capítulo, *Tarefas de Suporte à Empresa*, relata quais foram as principais tarefas em que aluna participou que não se encontravam relacionadas diretamente com o objetivo do seu estágio.

O sexto e sétimo capítulos são referentes às *Conclusões* retiradas e às *Referências Bibliográficas*.

2. ESTADO DA ARTE

Os sistemas automáticos de detecção de patologias têm como um dos principais objetivos diminuir a quantidade de exames que os médicos têm de analisar. Com a sua introdução em contextos de rastreio, consegue-se realizar uma primeira triagem através da detecção automática de exames onde existe patologia, verificando-se uma redução significativa da quantidade de exames que necessitam de avaliação humana.

De modo a avaliar a eficácia, em termos de custos e eficiência, de sistemas de detecção automática de RD comparativamente com a análise humana, foi realizado um estudo que integrou diferentes sistemas [6]. Foi proposto a três sistemas certificados de detecção automática de RD para que participassem no projeto sendo eles:

- iGrading M [7];
- IDx-DR [8];
- Retmarker [5].

Alguns sistemas decidiram não participar por razões comerciais, tendo apenas permanecido o sistema Retmarker e adicionalmente juntou-se ao programa um outro sistema, o EyeArt, desenvolvido pela empresa EyeNuk [9]. Ambos os sistemas estão destinados a detetar casos de Retinopatia Não Proliferativa (RNP) e superiores, sendo que o sistema EyeArt é também capaz de identificar casos em que é necessário encaminhar o paciente para um oftalmologista, casos esses onde a RD não é classificável.

O sistema Retmarker é constituído por um algoritmo de avaliação da qualidade de imagem, anteriormente validado em bases de dados públicas e um algoritmo de co-registo que permite a comparação de lesões entre diferentes rastreios ou consultas [6].

O sistema EyeArt, desenvolvido pela empresa EyeNuk, recorre à telemedicina armazenando através de uma interface *online* as imagens dos seus pacientes. Posteriormente, as retinografias são analisadas recorrendo a bancos de filtros capazes de localizar e detetar onde se encontram lesões relacionadas com RD [9]. A sua classificação baseia-se em técnicas de *deep learning* [6]. Alguns resultados do sistema EyeArt podem analisar-se na Figura 2 e Figura 3.

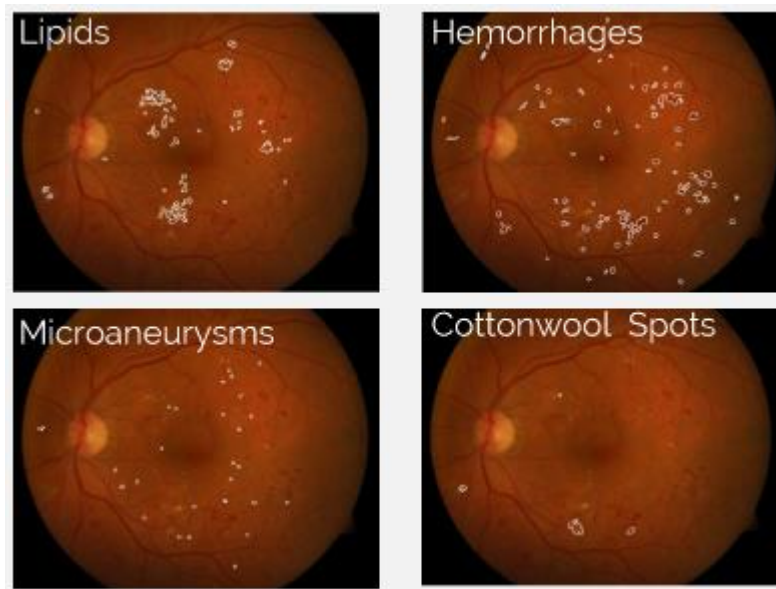


Figura 2 - Detecção de lesões pelo sistema EyeArt (Fonte:[9]).

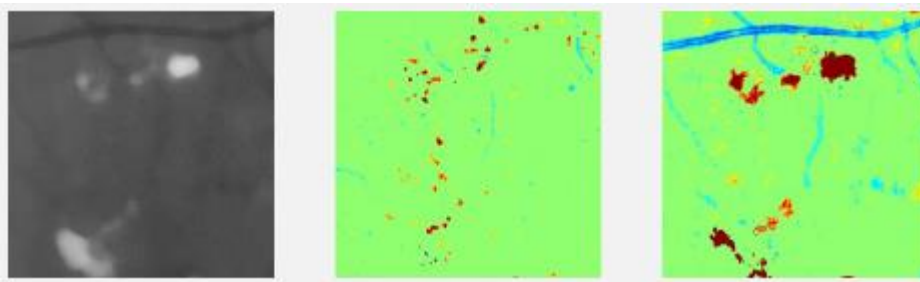


Figura 3 - Morfologia associada a descritores baseados em bancos de filtros (Fonte:[9]).

Um conjunto de imagens provenientes do programa de rastreio de RD de Homerton foi providenciado às duas empresas. Todos os pacientes foram manualmente classificados segundo as normas da *National Health Service Diabetic Eye Screening Programme* (NHS DESP).

Tabela 1 - Valores de Sensibilidade e Especificidade dos dois sistemas

	EyeArt	Retmarker
Qualquer Retinopatia	94,7%	73,0%
Retinopatia Referenciável	93,8%	85,0%
Retinopatia Proliferativa	99,6%	97,9%
Especificidade	19,9%	52,3%

Como se pode ver na Tabela 1, todos os sistemas revelaram bons valores de sensibilidade pelo que se pode concluir que a sua utilização como um sistema de triagem para reduzir os casos analisados pelos *graders* é uma mais-valia, dado que se obtém uma redução de custos e tempo despendido na análise dos casos provenientes de um programa de rastreio de RD.

O sistema Retmarker apresentou valores mais baixos de sensibilidade mas por outro lado, a sua especificidade foi maior, ou seja, o sistema detetou menos casos como tendo patologia quando a análise manual considerou esses casos como não tendo patologia.

As conclusões retiradas deste estudo foram de que estes sistemas conseguem substituir uma primeira fase de avaliação por parte dos *graders* sendo que detetam os casos que existe qualquer tipo de Retinopatia Diabética e eliminam os casos em que não existe qualquer sinal de doença. Deste modo, reduzem a carga de trabalho associada aos *graders*, diminuindo o tempo que é necessário despende para avaliar todos os casos e minimizam os custos que são necessários para um programa de rastreio.

O sistema iGrading, pertencente à companhia Medalytix Ltd consiste em vários algoritmos que processam as imagens, definindo o seu campo e a existência ou não de sintomas de RD, detetando e contabilizando microaneurismas. Os algoritmos de qualidade da imagem funcionam de modo a detetarem uma imagem centrada na mácula e a partir daí todas as imagens relacionadas com esse olho são processadas de modo a descobrir se existem lesões. O critério usado para definir o campo da imagem assegura que as arcadas, a fóvea e o disco ótico são detetados na sua localização correta, como se verifica na Figura 4 [10].

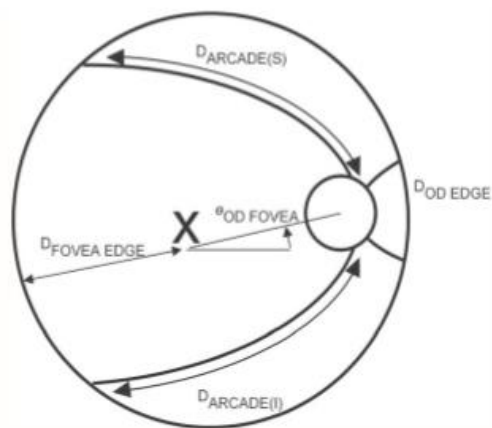


Figura 4 - Métricas para deteção correta do campo do olho (Fonte:[10]).

O sistema Idx-DR baseia-se num algoritmo para deteção de RD e Edema Macular Diabético (EMD) [8]. O seu algoritmo tem por base técnicas de processamento de imagem juntamente com *deep learning* que utiliza imagens armazenadas numa plataforma *online* para gerar os resultados. A Figura 5 exemplifica um relatório gerado pelo sistema Idx-DR.



IDx-DR Analysis Report

Patient ID:	2016-09-206:09:44PM
IDx Submission ID:	22-1
Exam Analysis Date:	2016-09-20
Exam Analysis Time:	6:05:11 PM
Exam Result:	Moderate diabetic retinopathy detected

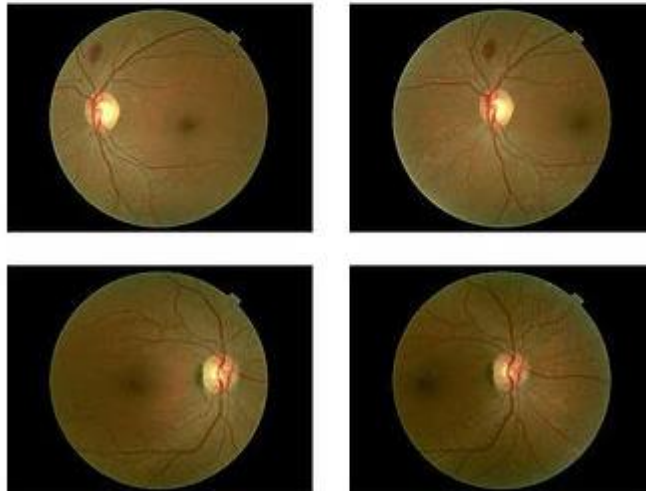


Figura 5 - Relatório gerado pelo sistema IDx-DR (Fonte:[8]).

As retinografias adquiridas correspondem aos dois campos de cada olho e observam-se no relatório, sendo que é gerado o grau de retinopatia do paciente e indicados os procedimentos a seguir.

3. RETINOPATIA DIABÉTICA

3.1. Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crónica caracterizada por uma alteração metabólica, em que ocorre um aumento dos níveis de glicose no sangue, designada por hiperglicemia. Esta alteração relaciona-se em alguns casos com a incapacidade do pâncreas produzir insulina suficiente, ou com a inadaptação do organismo à quantidade de insulina produzida, por vezes estes dois fatores ocorrem em simultâneo [11].

Existem três tipos desta doença, a DM tipo I, a DM tipo II e DM gestacional.

A DM do tipo I corresponde à menor percentagem de diabéticos, cerca de 10%, manifestando-se principalmente em crianças e adolescentes. Neste caso, as células beta, existentes no pâncreas responsáveis pela produção de insulina, são destruídas devido a uma reação auto-imune, de modo que a produção de insulina é pouca ou nenhuma e a glicose não consegue ser absorvida pelo organismo, necessitando estes pacientes de injeções diárias de insulina para controlo dos níveis de glicose no sangue. Os sintomas associados a este tipo de DM são normalmente: secura na boca e sede anormal, micção frequente, falta de energia, fome constante, perda de peso súbita, regeneração demorada das feridas, infeções frequentes e visão turva [11][12].

A DM do tipo II é mais comum em idades superiores a 30 anos, em pessoas com excesso de peso e idosos, sendo que também pode surgir em crianças ou adolescentes. Este tipo de DM ocorre quando o organismo se torna resistente aos efeitos da insulina produzida pelo pâncreas, sendo que mesmo o pâncreas continuando a produzir insulina o corpo encontra-se em hiperglicemia.

A deteção da DM tipo II pode ocorrer já passado algum tempo de a pessoa ter a doença, sendo que o diagnóstico é feito normalmente por volta dos 40 anos, quando existem sintomas como:

- Micção frequente;
- Sede excessiva;
- Perda de peso;
- Visão turva.

Ao contrário da DM do tipo I, as pessoas com este tipo de DM não necessitam de injeções diárias de insulina, uma vez que conseguem normalmente controlar os níveis de glicose através de dieta, exercício físico e medicação oral. Quando estes procedimentos não são suficientes para evitar a hiperglicemia pode ser prescrita a administração de insulina [11][12].

A DM gestacional relaciona-se com a deteção de anomalias nos níveis de glicose, pela primeira vez, durante a gravidez. O controlo da hiperglicemia nestes casos é essencial para a saúde do feto, de modo a evitar complicações tais como: macrossomia, em que o bebé tem um tamanho muito maior que o normal; hipoglicemia, níveis muito baixos de glicose no sangue e icterícia, coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos. Mulheres com este tipo de DM podem correr o risco de desenvolver DM do tipo II mais tarde [11][12].

3.2. Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a hiperglicemia é a terceira causa mais frequente de morte prematura. O número estimado, pela Federação Internacional de Diabetes (FID) de pessoas com DM, com idades entre 20 e 79 anos, em 2015 era cerca de 414.7 milhões, como se pode verificar na Figura 6 onde se mostra a distribuição do número de pessoas com DM pelo mundo e estima-se que em 2040 aumente para 641.8 milhões [12].

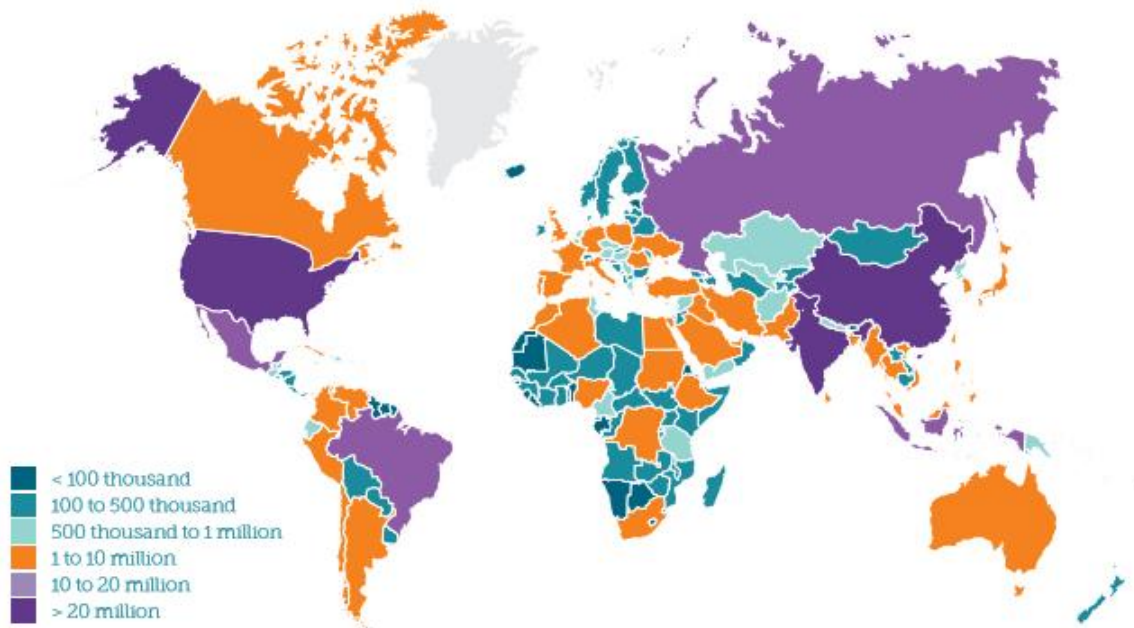


Figura 6 - Número total estimado de pessoas com idades entre 20-79 anos com Diabetes *Mellitus* em 2015 (Adaptado de [12]).

De todas as pessoas do mundo estimadas como padecendo de DM, pensa-se que cerca de 46,5% das mesmas não se encontram diagnosticadas devido à maior parte dos casos serem do tipo 2 e normalmente não terem sintomas [12].

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), cerca de 40,7% da população portuguesa, com idades entre os 20 e os 79 anos de idades, têm DM ou Hiperglicemia Intermédia (HI), como se observa no gráfico da Figura 7, o que corresponde a mais de 3,1 milhões de indivíduos [11].

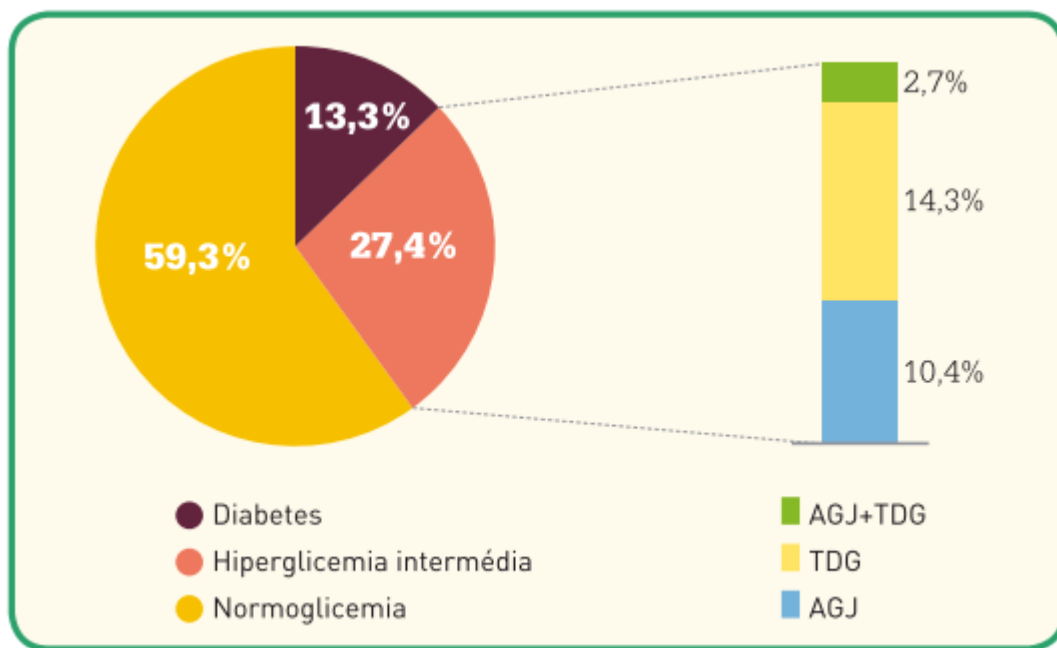


Figura 7 - Prevalência da Diabetes *Mellitus* e da Hiperglicemia Intermédia em Portugal – 2015 (Adaptado de [11]).

3.3. Complicações causadas pela Diabetes *Mellitus*

Qualquer um dos tipos de DM pode causar complicações em diversas partes do corpo e levar mesmo à morte prematura. Alguns dos problemas que podem ocorrer são nomeadamente: ataques cardíacos, falhas nos rins, pé diabético, o que pode conduzir à amputação ou ulceração, danos nos nervos, acidentes vasculares cerebrais e perda da visão, como mostra a Figura 8 [13].

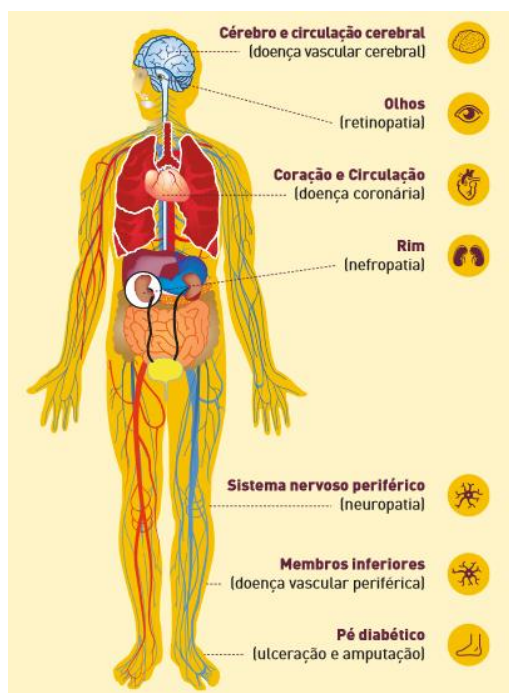


Figura 8 - Complicações causadas pelas Diabetes *Mellitus* (Adaptado de [11]).

Uma das complicações principais e mais frequente da DM é a RD, que se caracteriza por alterações na visão, podendo causar danos ou até mesmo perda total da mesma, como mostra a Figura 9 que compara a visão de uma pessoa sem RD e com RD. Cerca de 80% das pessoas que têm DM há mais de 10 anos são afetadas por esta doença [14] e prevê-se que o número de pessoas com RD aumente de 5.5 milhões em 2005, para 16 milhões em 2050 [15].

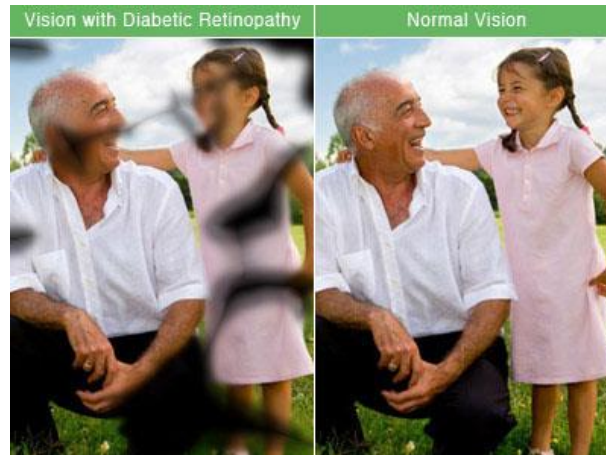


Figura 9 - Efeitos da Retinopatia Diabética na visão (Fonte: [16]).

A retina constitui a camada interna do globo ocular, como se observa na Figura 10, e tem um papel muito importante na visão, pois é responsável por receber as imagens e enviá-las para o cérebro, através do nervo ótico [17].

Na constituição da retina existem três tipos de células:

- Neurónios;
- Células gliais;
- Vasos sanguíneos.

As primeiras alterações retinianas, antes do aparecimento das lesões que podem ser observadas através de um oftalmoscópio são as da permeabilidade vascular devido a uma rutura da barreira hemato-retiniana e as da função neurosensorial retiniana.

A toxicidade da glicose em pacientes com DM e posterior desenvolvimento de complicações associadas esta patologia, nomeadamente RD, aparece associada a quatro hipóteses:

- Ativação da proteína – quinase C;
- Ativação da aldose redutase;
- Aumento da formação de produtos finais de glicosilação avançada;
- Aumento do fluxo da via da hexosamina.

As alterações bioquímicas que se observam a nível de metabolismo celular são:

- Acumulação de sorbitol e outros produtos de degradação final de glicação;
- Aumento do *stress* oxidativo;

- Ativação da proteína - quinase C;
- Ativação de várias isoformas de proteína - quinase C;
- Ativação da enzima nuclear poli (ADP-ribose) polimerase, que origina disfunção endotelial e neuronal na retina diabética;
- Ativação da via do poliol que, provocando excesso de sorbitol, aumenta o *stress* oxidativo;
- Alteração na via da hexosamina;
- Aumento da resposta inflamação;
- Apoptose;
- Alteração na regulação do sistema renina-angiotensina e do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (FCEV), promovendo a angiogénese [18].

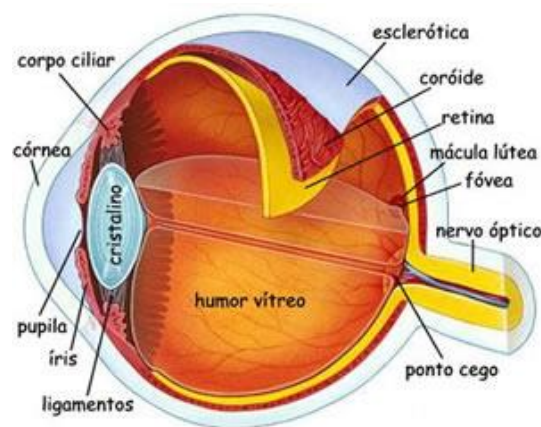


Figura 10 - Constituição do olho humano (Fonte:[19]).

Quando existe uma oclusão microvascular, o fluxo de sangue e de oxigénio na retina é inadequado, estado que se designa por isquémia. A isquémia conduz à neovascularização, tentativa do tecido saudável residual da retina de revascularizar o tecido hipóxico (tecido sem afluência de oxigénio) e à presença de *shunts* arteriovenosos. Os vasos retinianos enfraquecem aparecendo hemorragias nas camadas superiores da retina.

Nos vários estádios da RD ocorrem alterações tais como [20]:

- Microaneurismas, como mostra a Figura 11: pequenos derrames resultado do enfraquecimento das paredes dos capilares; exsudatos duros, precipitados de lipoproteínas;



Figura 11 - Detecção pela tecnologia Retmarker de microaneurismas.

- Hemorragias, como mostra a Figura 12: rupturas dos capilares que surgem como pequenas ou grandes manchas nas camadas superficiais da retina;



Figura 12 - Detecção de Hemorragias pela tecnologia Retmarker.

- Exsudatos duros, como mostra a Figura 13: constituídos por glicoproteínas, lipoproteínas e fosfolípidos, localizados na camada nuclear externa [21];

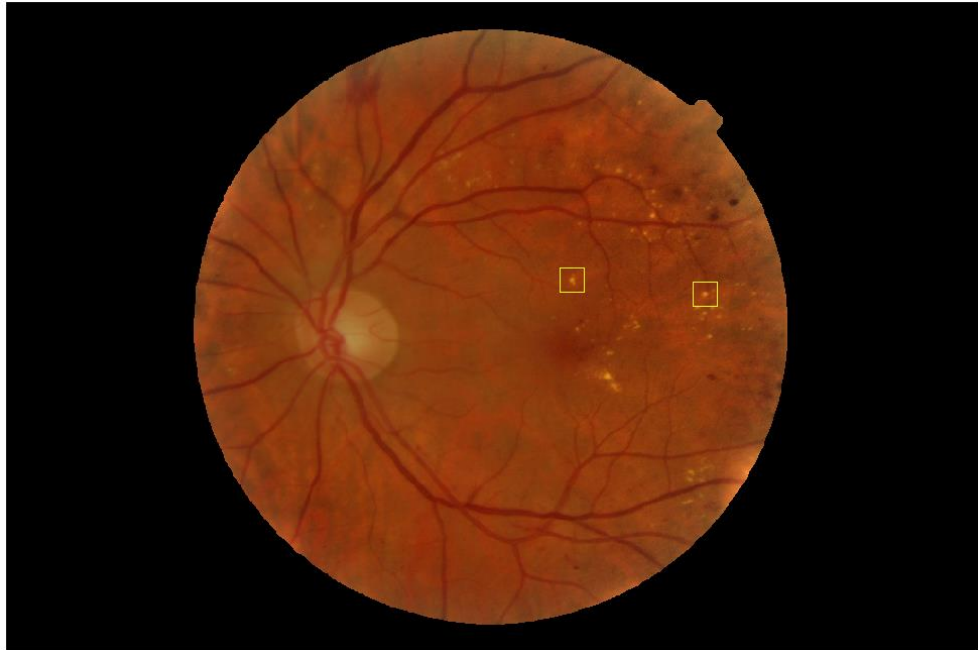


Figura 13 - Detecção de lesões brancas pela tecnologia Retmarker.

- Neovascularização, como mostra a Figura 14: criação de novos vasos na retina.



Figura 14 - Exemplo de neovascularização (Fonte:[22]).

3.4. Detecção e Tratamento

A RD é uma doença crónica geralmente assintomática até surgirem complicações que estão associadas à perda de visão. Através de um diagnóstico precoce e um tratamento atempado, cerca de 90% dos casos em que existe perda de visão causada pela RD podem ser evitados [18].

A retina é das partes mais importantes na análise oftalmológica. Por isso, a aquisição de imagens desta zona é muito importante, havendo diferentes formas de o fazer [23]. Para a deteção da RD inicialmente o exame que o oftalmologista ou optometrista realiza é um exame ao fundo do olho, como se vê na Figura 15. Neste exame são avaliadas as estruturas que se podem observar numa retinografia, nomeadamente o disco ótico, a vascularização da retina e a mácula [24]. A retinografia é um exame que tem como objetivo visualizar a retina de modo a observar se existem alterações no fundo do olho [25].



Figura 15 - Exame ao fundo do olho (Fonte:[25]).

Também pode ser vista a pressão intraocular, método denominado por tonometria e pode ser feita uma avaliação das estruturas oculares através de um microscópio, procedimento ilustrado na Figura 16.



Figura 16 - Exame de lâmpada de fenda para visualizar o interior do olho (Fonte:[26]).

Com estes exames é possível avaliar se existem alterações na retina, nomeadamente lesões relacionadas com a RD, descritas anteriormente.

Por vezes, pode ser necessário recorrer a exames complementares que possibilitam uma deteção precoce da RD, como por exemplo [24]:

- Tomografia de Coerência Ótica (TCO): para detetar alterações internas na retina. Consegue fornecer medidas de espessura e do tamanho das lesões na retina. Permite detetar também o edema macular;
- Angiografia de fluorescência: este exame baseia-se numa análise por contraste, para se conseguir observar a vascularização da retina de modo a detetar derrames ou uma má irrigação da mesma;
- Ultrassom: este exame avalia as estruturas internas do globo ocular, como: cristalino, cavidade vítrea e retina e da cavidade orbitária, como: os músculos e o nervo ótico.

De modo a evitar a evolução da patologia para estádios mais graves, pode ser necessário recorrer a tratamentos. Estes são diferentes de acordo com o estágio em que a doença é detetada. Nos estádios iniciais, a realização de tratamentos pode não ser necessária. Contudo, é imprescindível que haja um controlo dos níveis de açúcar no sangue e da tensão arterial, tal como é aconselhável a prática de exercício e uma alimentação equilibrada para prevenir a evolução da doença. Quando a RD já se encontra em estádios mais avançados pode ser necessário a realização de certos tratamentos, tais como [20]:

- Fotocoagulação: técnica terapêutica em que é usada uma luz laser de argon, de modo a destruir os vasos anormais e as áreas isquémicas da retina, como se observa na Figura 17. Para que este tratamento seja mais eficaz, deve ser realizado antes de ocorrer hemorragia dos novos vasos sanguíneos. Caso exista uma hemorragia vítrea grave, o tratamento a proceder deve ser a vitrectomia [27];

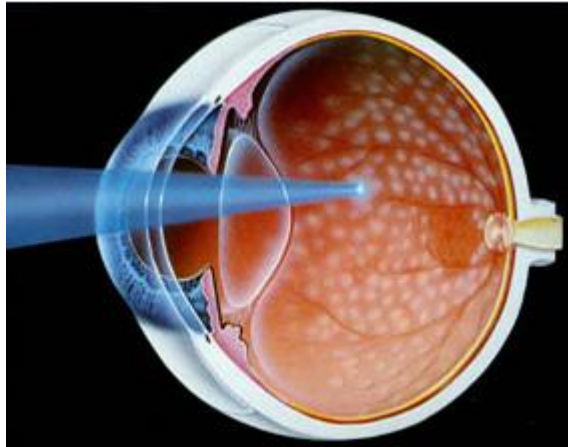


Figura 17 - Fotocoagulação a laser (Adaptado de [28]).

- Injeção intravítrea: administração de medicamentos anti-angiogénicos, ou anti-FCEV que impedem o desenvolvimento de vasos anormais na retina, através de injeção intraocular, procedimento ilustrado na Figura 18 [29];

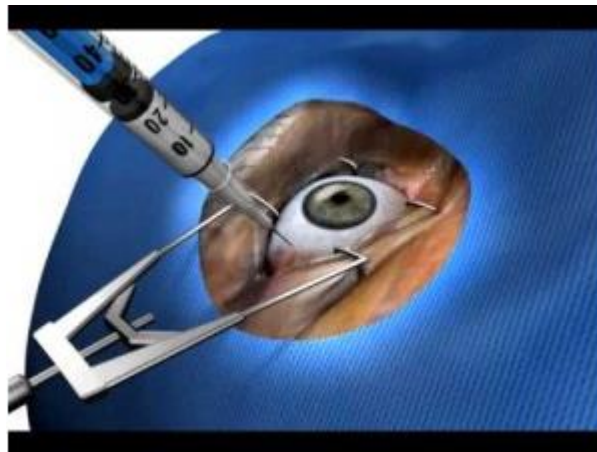


Figura 18 - Injeção intravítrea (Adaptado de [29]).

- Vitrectomia: cirurgia em que parte ou a totalidade do humor vítreo, ilustrado na Figura 10, é removido juntamente com o sangue existente na cavidade vítrea, como se observa na Figura 19. O vítreo, fluido transparente e gelatinoso, é responsável por manter a forma do olho e quando ocorre a sua remoção este é substituído por uma solução salina (soro), não se notando alteração na visão por parte do paciente, dado que o vítreo é constituído maioritariamente por água [17].

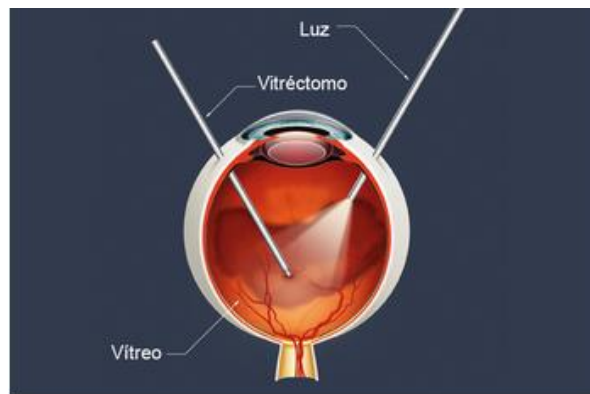


Figura 19 - Vitrectomia (Adaptado de [30]).

Como referenciado nos subcapítulos anteriores, a incidência da DM é enorme e a RD trata-se de uma das complicações da DM. Portanto, a forma que existe de acompanhar a RD é a realização de um exame anual, através de, por exemplo, a retinografia que deve depois ser classificada de modo a indicar quais os doentes que devem ser encaminhados para tratamento, nomeadamente os que estão em risco de desenvolvimento do EMCS ou de RP. Este exame faz parte do programa de rastreio para RD explicado no Subcapítulo 3.5.

3.5. Rastreio Sistemático de Retinopatia Diabética

Os rastreio de RD têm como objetivo avaliar o maior número possível de diabéticos de modo a detetar precocemente lesões relacionadas com RD e enviar atempadamente para tratamento os casos referenciáveis [31]. Definem-se como referenciáveis todos os casos em que é detetada Retinopatia Não Proliferativa (RNP) moderada, grave, ou proliferativa, com ou sem Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS), ou RNP ligeira com EMCS [32].

A deteção precoce de RD facilita a possibilidade de tratamento da mesma, conseguindo assim diminuir o risco de perda de visão até 90% [33]. Devido a este facto, organizações como a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) e a Associação Americana de Diabetes (AAD) criaram diretrizes para o rastreio da RD, porém estas são seguidas apenas por menos de 50% da população americana [34].

Todos os rastreios acarretam custos, mas comparando o custo despendido nos rastreios preventivos com os custos dos tratamentos quando as medidas de prevenção falham, é muito mais dispendioso o tratamento dos casos que não foram detetados precocemente e que podia ter sido evitada a sua evolução para casos mais graves [31].

Os rastreios sistemáticos são realizados em várias zonas do país. A Associação Regional de Saúde do Centro (ARSC) é a responsável pela coordenação e organização do rastreio de RD na zona centro de Portugal que inclui, Aveiro, Coimbra, Leiria, Viseu, Castelo Branco e Cova da Beira, cujo programa se encontra em funcionamento desde 2001. Cada área geográfica, onde são realizados os rastreios de RD, possui um retinógrafo não midriático tal como um fotógrafo,

sendo que a maior parte dos retinógrafos correspondem à câmara CANON CR6-45NM [35], não midriática com um campo de visão de 45° [31].

De acordo com a Norma da Direção Geral de Saúde (DGS) [36], referente ao rastreio sistemático de RD, as pessoas que devem realizar o rastreio são:

- Todos os diabéticos do tipo I, após cinco anos do diagnóstico;
- Todos os diabéticos do tipo II, após o diagnóstico.

O rastreio à RD deve ser realizado anualmente exceto quando o rastreado é uma mulher grávida, neste caso o rastreio deve ser efetuado trimestralmente [36].

Os passos efetuados num rastreio direcionado à RD consistem em:

- Teste de Acuidade Visual, recorrendo à escala de *Snellen*, ilustrada na Figura 20;

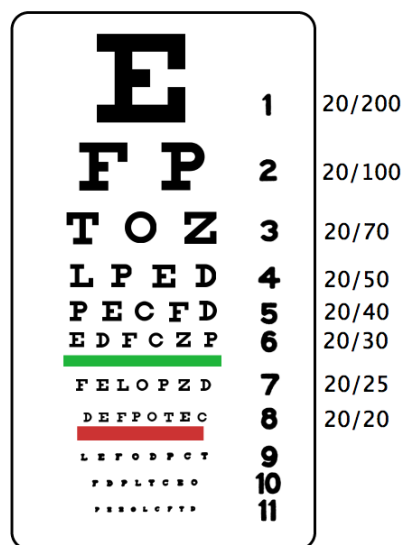


Figura 20 - Escala de Snellen (Fonte: [37]).

- Questionário sobre alguns dados do paciente;
- Aquisição das imagens digitais do fundo do olho, ao campo 2, centrada na fóvea, denominada por imagem macular, como mostra na Figura 21, e ao campo 1, centrada no disco ótico denominada por imagem nasal, como mostra na Figura 22.



Figura 21 - Retinografia do campo 2 olho direito.



Figura 22 - Retinografia do campo 1 olho direito.

Após efetuados os passos enumerados anteriormente, as retinografias são enviadas para o Coimbra *Ophthalmologic Reading Center* (CORC), caso exista algum problema em alguma delas deve ser enviado um comentário juntamente. A análise das retinografias é efetuada por *graders*, técnicos especializados capazes de analisar manualmente as imagens identificando qual o grau de RD, segundo a Tabela 2.

Tabela 2 - Escala de *Grading* e Descrição.

Escala de <i>Grading</i>	Descrição
R0 – Sem RD	Sem lesões
RL – Retinopatia Não Proliferativa	Microaneurismas Hemorragias na retina Sem exsudatos
M – Maculopatia	Exsudatos com cerca de 1 DD de diâmetro centrado na fóvea Microaneurismas e/ou Hemorragias (> 5) com 1 Diâmetro do Disco Ótico (DD) centrado na fóvea Múltiplas Hemorragias e anormalidades nas veias com diâmetro de 2 DD centrado na fóvea
RP – Retinopatia Proliferativa	Novos vasos no disco ótico Novos vasos em qualquer sítio Hemorragia pré-retiniana ou vítrea Fibrose pré-retiniana com desprendimento da retina

Consoante o resultado obtido para cada um dos pacientes, o procedimento a seguir baseia-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultado do *Grading* e Procedimentos a efetuar.

Resultados do <i>Grading</i>	Procedimento
NC	Não Classificável Repetir se indicado
R0/RL	Rastreio passado 1 ano
M	Tratamento Assim que Possível
RP	Tratamento Urgente

Os programas de rastreio fotográfico de RD acarretam uma grande sobrecarga humana para o sistema de saúde, dado que são precisos fotógrafos e *graders* capazes de analisar cuidadosamente as fotografias e detetar se um paciente é referenciável ou não [15]. Em 2030 é prevê-se a existência de cerca de 552 milhões de diabéticos em todo o mundo. Para que se verifique uma redução da carga de trabalho para todos os profissionais envolvidos nos

programas de rastreio é necessário que existam melhorias na aquisição de imagens, biomarcadores preditivos e algoritmos automáticos para análise de imagens [16].

3.6. Tecnologia Retmarker

O objetivo de um rastreio é disponibilizar gratuitamente um exame a grande parte da população, que se apresenta em risco de contrair a doença, mas que ainda não padece da mesma. Desta forma, a utilização de sistemas de deteção automática de RD como uma forma de triagem para eliminar os casos em que não existe evidência de lesões é deveras interessante. A retinografia, ou exame ao fundo do olho, permite ou auxilia o diagnóstico de algumas patologias como a RD, a Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) ou o Glaucoma.

A tecnologia Retmarker *Screening* foi incorporada no rastreio sistemático de RD em Portugal no ano de 2011, após a sua implementação, verificou-se uma redução da carga de trabalho efetuada pelos *graders*.

A implementação do Retmarker *Screening* veio funcionar como uma triagem, passando a ser enviado para os *graders* apenas os seguintes casos:

- Casos em que foram detetadas lesões de RD;
- Casos comentados pelo fotógrafo;
- Casos para controlo de qualidade;
- Casos que não seguem o protocolo.

Estes casos são avaliados através de uma ferramenta de *grading* e é gerado um relatório segundo as classificações e procedimentos da Tabela 2 e Tabela 3, respetivamente, que se encontram no subcapítulo anterior.

O modo de funcionamento da tecnologia Retmarker nos programas de rastreio apresenta-se na Figura 23.

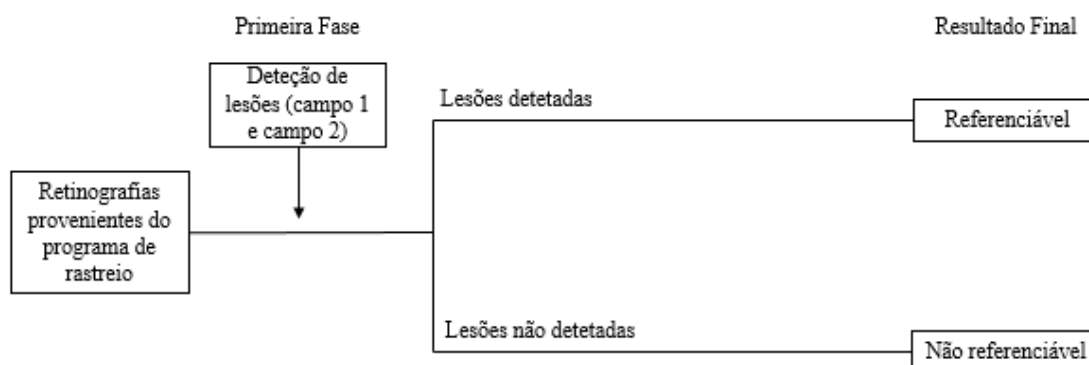


Figura 23 - Funcionamento da tecnologia Retmarker no 1º rastreio.

Quando um paciente participa pela primeira vez no programa de rastreio ainda não existe histórico que permita fazer uma comparação com as retinografias que são recebidas pelo

sistema. Assim, caso sejam detetados *red-dots* o paciente é referenciado para avaliação humana e caso não existam é indicado para repetir o exame passado um ano.

Quando já existe um histórico do paciente, ou seja, quando já participou no rastreio, o modo de funcionamento é o apresentado na Figura 24.

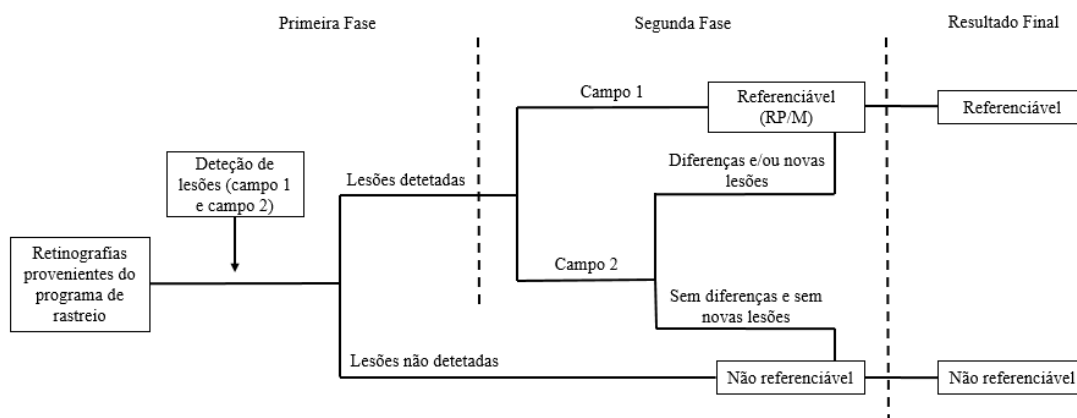


Figura 24 - Funcionamento da tecnologia Retmarker quando o paciente já participou no rastreio.

Neste caso, são analisadas as retinografias anteriores do paciente e caso tenham sido detetados *red-dots* no campo 1 o paciente é diretamente referenciado para avaliação humana. Caso existam apenas no campo 2, são verificadas as imagens anteriores do paciente para avaliar se houve alguma alteração, se tiver ocorrido desaparecimento ou formação de novas lesões o paciente é indicado para avaliação humana, se não tiver ocorrido nenhuma alteração o paciente é indicado para repetir o exame passado um ano tal como são indicados os pacientes em que não foram detetados nenhuns *red-dots*.

Deste modo, o fluxo de funcionamento do programa de rastreio da ARSC encontra-se sumarizado na seguinte Figura 25.

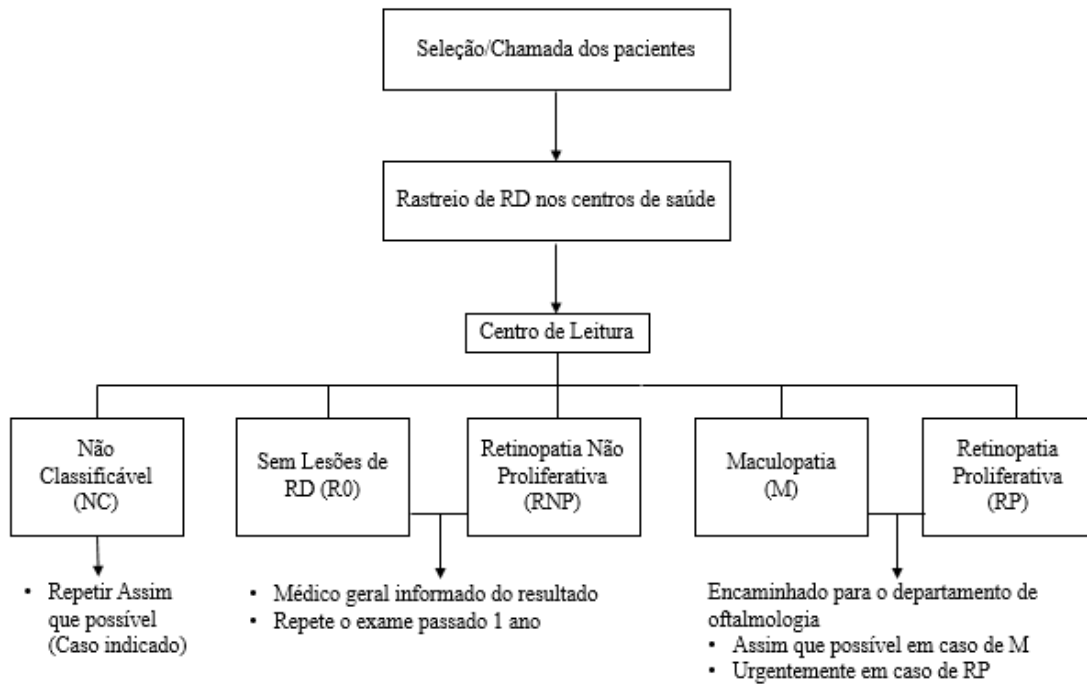


Figura 25 - Funcionamento do rastreio da ARSC.

Os pacientes são chamados para participar no programa de rastreio de RD pela ARSC, os procedimentos descritos anteriormente numa consulta de rastreio de RD são efetuados e as imagens adquiridas são enviadas para o centro de leitura, CORC. Após ser gerada a classificação, os pacientes com M e RP são enviados para acompanhamento oftalmológico, sendo os mais graves os com M. Os pacientes sem lesões ou com RNP são referenciados para repetir o exame passado um ano. Caso não seja possível a classificação das imagens, o paciente é indicado para repetir o exame assim que seja possível.

Inicialmente, o algoritmo utilizado pela empresa baseava-se apenas na deteção de *red-dots*, isto é, pequenos pontos vermelhos que correspondiam a microaneurismas ou pequenas hemorragias. Este sistema baseado em algoritmos de co-registo, com um valor de *threshold* pré-definido, permitia detetar microaneurismas e pequenas hemorragias que são lesões características de RD.

Mais tarde, surgiu uma parceria com o Departamento de Matemática da Universidade de Coimbra da qual resultou o *Retmarker Advanced*.

O *Retmarker Advanced* possui três detetores de lesões (Microaneurismas - MA, Lesões Brancas - LB e Hemorragias - HEM). Para melhorar e suavizar as imagens processadas é aplicado o filtro de Wiener, que é um filtro adaptativo e tem como objetivo remover o excesso de ruído e estruturas não desejadas. Com o modelo de segmentação variacional das imagens, presente em cada um dos detetores, é possível derivar curvas segmentadas e identificar possíveis candidatos a lesões. A análise multiescala da Hessiana correlaciona os valores próprios da Matriz Hessiana da imagem numa determinada região para localizar estruturas de diferentes tamanhos, tanto mais escuras como mais claras. A decomposição de *cartoon+textura* permite diferenciar as lesões maiores das mais pequenas. As lesões como HEM e LB grandes (lesões maiores)

encontram-se pela decomposição do *cartoon* e as LB mais pequenas pela decomposição de textura [38].

Os algoritmos testados foram implementados na versão do Matlab 7.7.0.471, R2008b.

Foram efetuados testes de modo a avaliar a classificação dos algoritmos para detetar se uma imagem é referenciável ou não, isto é, se tem lesões na retina ou não. Os testes dividiram-se na avaliação com os dois algoritmos, o Retmarker, detetor de *red-dots* e o Retmarker *Advanced*, detetor de MA, HEM e LB.

As imagens utilizadas pertencem a um conjunto de teste denominado *Methods for Evaluating Segmentation and Indexing techniques Dedicated to Retinal Ophthalmology* (MESSIDOR) formado por 1200 imagens adquiridas em exames de rotina de três departamentos oftalmológicos [39]. Foram tiradas três retinografias a cada paciente durante o exame, duas periféricas e uma centrada. As imagens contidas no *dataset* MESSIDOR correspondem apenas às retinografias centrais. Estas possuem um campo de visão de 45° e 800 imagens foram obtidas com dilatação da pupila e as restantes 400 não. A câmara usada foi a TOPCON TRC-NW6 [40], retinógrafo não midriático, ou seja, não é necessário proceder à dilatação da pupila. Cada imagem foi avaliada por especialistas em termos do grau de RD e do risco de EMD e classificada de acordo com as Tabela 4 e Tabela 5.

Tabela 4 - Classificação do grau de RD do *dataset* MESSIDOR [39].

Grau de RD	Número de Microaneurismas (MA)	Número de Hemorragias (HEM)	Presença de Neovascularização (0/1)
0	0	0	0
1	$0 < MA \leq 15$	0	0
2	$5 < MA < 15$	$0 < HEM \leq 5$	0
3	$MA \geq 15$	$HEM \geq 5$	1

Tabela 5 - Classificação do risco de EMD do *dataset* MESSIDOR [39].

Risco de EMD	Descrição
0	Exsudatos duros não visíveis
1	Distância mais curta entre a mácula e os exsudatos duros $>$ diâmetro de uma papila
2	Distância mais curta entre a mácula e os exsudatos duros \leq diâmetro de uma papila

Os algoritmos desenvolvidos pela Retmarker S.A. descritos anteriormente, foram utilizados no processamento no conjunto de imagens do *dataset* MESSIDOR.

Para avaliar o desempenho do Retmarker, detetor de *red-dots* e do Retmarker *Advanced*, detetor de microaneurismas, hemorragias e lesões brancas foi necessário criar uma matriz de confusão, Tabela 6.

Tabela 6 - Matriz de Confusão.

	Casos Estimados	
Casos Reais	Referenciáveis	Não Referenciáveis
Referenciáveis	VP	FN
Não Referenciáveis	FP	VN

Para calcularmos os casos Verdadeiros Positivos (VP), Verdadeiros Negativos (VN), Falsos Positivos (FP) e Falsos Negativos (FN), considerámos como casos reais a classificação das imagens fornecida juntamente com o *dataset* MESSIDOR e como casos estimados os resultados obtidos com os algoritmos Retmarker e Retmarker *Advanced*.

Calculámos a sensibilidade e especificidade dos algoritmos, que são duas medidas estatísticas, através das equações (1) e (2), respetivamente.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP+FN} \quad (1)$$

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN+FP} \quad (2)$$

Como a classificação dos algoritmos da Retmarker é binária, ou seja, é referenciável, caso seja detetada uma ou mais lesões, ou não é referenciável, caso nenhuma lesão seja detetada e a classificação das imagens do MESSIDOR, como mostra a Tabela 4, possui vários graus de RD, consideraram-se todos os casos classificados como R0 os não referenciáveis e os classificados como R1, R2 e R3 os referenciáveis. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados de sensibilidade e especificidade para o *dataset* MESSIDOR.

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
Retmarker	70,14%	86,47%
Retmarker <i>Advanced</i>	50,69%	91,59%

Observando a Tabela 7 pode-se observar que o algoritmo Retmarker permite detetar 70,14% dos casos em que existia evidências de RD, de acordo com a tabela de classificação do MESSIDOR, esses casos seriam os R1, R2 e R3. Por outro lado, o Retmarker *Advanced* detetou cerca de metade dos casos com patologia.

Em termos de especificidade, o Retmarker *Advanced* obteve melhores resultados do que o Retmarker, 91,59% e 86,47%, respetivamente. Isto indica que o Retmarker *Advanced*, não classificou como tendo patologia quando na realidade não tinham, FP, tantos casos como o Retmarker.

Como os resultados obtidos foram abaixo dos esperados, foi analisada a qualidade das imagens para tentar descobrir a razão para obter estes valores, como não se verificou nenhum padrão que pudesse indicar má qualidade das imagens essa hipótese foi descartada.

Como ambos os algoritmos deram origem a um elevado número de FN, devido à sua sensibilidade reduzida, supôs-se que como a escala de *grading* era bastante diferente do método de classificação do nosso algoritmo não seria possível obter resultados completamente fiáveis.

Esta análise contribui para que houvesse uma maior familiaridade com a tecnologia Retmarker e conseguisse compreender na prática o seu modo de funcionamento.

4. TECNOLOGIA RETMARKER NAS ÓTICAS

A aplicação de algoritmos auxiliares de diagnóstico em rastreios de patologias é muito interessante. Os algoritmos auxiliares de diagnóstico desenvolvidos pela empresa Retmarker S.A. fazem uso deste exame, como referido anteriormente Capítulo 3.

Um grande número de pessoas com DM não são abrangidas pelos rastreios sistemáticos de RD. Em 2015 foram rastreadas 113443 pessoas padecendo de DM, como se verifica na coluna do ano 2015 na linha Total da Figura 26. Segundo dados do Observatório Nacional da Diabetes (OND), apenas cerca de 20% das pessoas com DM diagnosticadas estão a ser acompanhadas em rastreios de RD no Sistema Nacional de Saúde [11]. Como a RD pode progredir durante vários anos, sem que exista qualquer sintoma ou desconforto até chegar ao estado em que pode ocorrer perda de visão [41], é necessário recorrer a outras formas de rastreio para além dos rastreios sistemáticos.

ARS	Utentes com Retinografias Realizadas							Δ 2015/2014
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
ARS Norte	791	8 839	39 006	49 354	57 385	47 454	45 121	-5%
ARS Centro	14 766	15 271	15 473	18 496	11 856	13 235	19 792	50%
ARS LVT	3 131	13 867	23 221	24 819	28 272	25 853	28 562	10%
ARS Alentejo	n.d.	2 761	2 872	2 512	1 668	7 573	3 477	-54%
ARS Algarve	10 907	9 395	13 580	7 937	16 103	1 420	16 491	1 061%
Total	29 595	50 133	94 152	103 118	115 284	95 535	113 443	19%

Figura 26 - Retinografias realizadas no âmbito dos Programas de Rastreio de RD (Adaptado de: [32]).

Existem outras formas de conseguir rastrear diabéticos para além dos rastreios organizados em centros de saúde. Alguns dos locais frequentados por diabéticos são por exemplo farmácias e óticas. Em 2015, a implementação da tecnologia Retmarker [1] num local como uma ótica revelou-se uma possibilidade de tentar rastrear mais pessoas de modo a conseguir detetar precocemente mais casos de RD e assim diminuir cada vez mais o número de diabéticos que perdem a visão devido à deteção tardia da RD.

A forma como o rastreio de RD é efetuado nas óticas passa por diferentes etapas, sendo elas:

- Realização do exame Retmarker na ótica
 - São tiradas 4 retinografias ao paciente, através de um retinógrafo não-midriático, ao campo 1 e 2 de cada um dos olhos;
 - As retinografias são enviadas via Internet ou numa pen USB;
- Avaliação do exame pela tecnologia Retmarker
 - As retinografias são recebidas e processadas pela tecnologia Retmarker;
 - O *grader* avalia se o caso deve ser encaminhado para um oftalmologista ou não;

- Relatório individual gerado por cada paciente com o resultado do exame;
- Entrega do relatório ao paciente
 - A ótica entrega o relatório ao paciente e explica se existe algum problema ou não, indicando quais os procedimentos a seguir caso seja necessário.

4.1. Câmaras portáteis versus câmaras não portáteis

Os custos de um rastreamento com recurso a retinografias não midriáticas dependem de vários fatores como por exemplo: o investimento na câmara fotográfica, as despesas com recursos humanos, os custos associados ao treino dos *graders* e os custos de um programa de rastreamento. Deste modo é necessário recorrer a métricas que possam reduzir estes custos podendo ser utilizadas por exemplo câmaras de valores menos elevados que garantam que não existe diminuição da eficácia dos sistemas.

Os retinógrafos mais comuns utilizados inicialmente eram muito caros e não eram portáteis.

Estudos realizados com câmaras portáteis com o objetivo de avaliar a possibilidade da sua implementação em rastreios sistemáticos demonstraram que estas câmaras são mais práticas e uma boa alternativa em comparação com as câmaras referidas anteriormente, que são muito robustas e pouco práticas [42]. No entanto, a qualidade das imagens adquiridas com as câmaras portáteis é inferior e não obedece aos padrões definidos pela AAO.

Outro estudo, realizado com um grupo de pessoas em risco de contrair RD, baseou-se na comparação de duas câmaras, a câmara portátil Horus DEC 200 da MIIS e a câmara não-portátil AFC-330 da Nidek. Foram adquiridas retinografias com as duas câmaras a todos os pacientes e fizeram um questionário de modo a saberem qual era o *feedback* tanto dos fotógrafos como das pessoas examinadas em relação às câmaras. As conclusões foram de que a câmara portátil era mais desconfortável para o paciente e o fotógrafo demorava mais a tirar as retinografias, para além de que a qualidade das imagens era inferior e portanto, a câmara portátil não era uma boa solução em termos de custo e eficiência [43].

Aquando da realização da análise das retinografias, existem fatores a ter sempre em conta que podem influenciar a análise das mesmas, ou até mesmo causar má qualidade, como por exemplo [44]:

- Baixa focagem;
- Mau posicionamento;
- Iluminação inadequada;
- Reflexos;
- Doenças oculares que causam opacidade, como por exemplo: cataratas;
- Movimentação do paciente.

As câmaras presentes na Tabela 8 correspondem às câmaras com as quais foram adquiridas várias retinografias de modo a criar diferentes conjuntos de teste para que pudessem ser processados e avaliado posteriormente o desempenho da tecnologia Retmarker com cada uma das câmaras.

Analisando a Tabela 8 é possível verificar que as câmaras SmarScope Eye4 e a Volk Pictor Plus são muito semelhantes, tal como a SmartScope Eye3 que apenas diferencia na resolução de imagem.

Tabela 8 - Tabela comparativa das câmaras cujas imagens foram analisadas.

<u>Características</u>	<u>Volk Pictor Plus</u>	<u>SmartScope (EY3)</u>	<u>SmartScope Pro (EY4)</u>
Campo de Visão	40°	40°	40°
Resolução da câmara	5 Megapixéis	5 Megapixéis	5 Megapixéis
Resolução de imagem	1536 x 1152 px	1920 x 1440 px	1536 x 1152 px
Dilatação mínima da pupila	2,7 mm	3,5 mm	3,5 mm
Peso	180 g	180 g	300 g


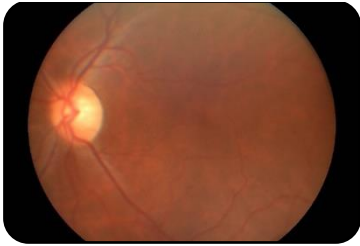
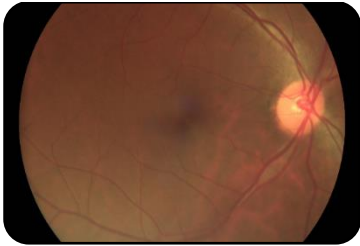
4.2. Métodos

Com a necessidade de otimizar custos sem colocar em causa a qualidade das imagens e por conseguinte a sua avaliação foram testados novos retinógrafos, mais baratos e de fácil utilização, não sendo necessário treinos intensivos ou dispendiosos para a sua correta utilização.

Os testes realizados para verificar se seria vantajoso o investimento nestes retinógrafos de baixo custo foram feitos com retinografias obtidas pelos retinógrafos SmartScope EY3 [45], SmartScope Pro EY4 [46] e Volk Pictor Plus [47].

As imagens contidas nos conjuntos de teste eram internas e já existia uma classificação por paciente, se não era referenciável, ou seja, se não tinha RD ou se tinha RNP, ou se era referenciável, isto é, se tinha Maculopatia ou RP. Os testes foram feitos com três diferentes conjuntos de imagens, identificados na Tabela 9.

Tabela 9 - Caracterização dos diferentes conjuntos de teste com imagens das câmaras SmartScope e Volk.

Conjunto de imagens 1	Conjunto de imagens 2	Conjunto de imagens 3
		
<ul style="list-style-type: none"> • 120 imagens – 40 pacientes • 100 imagens com a câmara SmartScope e as outras 20 com a câmara Volk Pictor 	<ul style="list-style-type: none"> • 345 imagens – 86 pacientes • 46 imagens com a câmara SmartScope e as outras 299 com a câmara SmartScope Pro 	<ul style="list-style-type: none"> • 1743 imagens – 116 pacientes • Todas com a Volk Pictor Plus

Para além dos conjuntos de imagens presentes na tabela anterior, Tabela 9, foi avaliado o desempenho do algoritmo, com 705 pacientes, que realizaram o exame Retmarker nas óticas, que a tecnologia Retmarker já tinha analisado e já tinham sido sujeitos a uma avaliação humana, por parte do *grader*.

4.3. Resultados

Os conjuntos de teste, presentes na Tabela 9, foram processados pela tecnologia Retmarker e os seus resultados estão apresentados nas Tabela 10, Tabela 11 e Tabela 12.

Tabela 10 - Resultados das imagens do conjunto de teste 1.

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
<i>Retmarker Advanced</i>	66,67%	50,00%

Tabela 11 - Resultados das imagens do conjunto de teste 2.

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
<i>Retmarker Advanced</i>	100,00%	72,15%

Tabela 12 - Resultados das imagens do conjunto de teste 3.

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
Retmarker Advanced	100,00%	84,00%

Os piores resultados correspondem ao conjunto de teste 1, em que maior parte das imagens foram tiradas com a câmara SmartScope. Após a análise da qualidade dessas imagens, verificou-se que as que correspondiam à câmara SmartScope, mais de 50% possuíam baixa qualidade.

Os resultados para a avaliação das imagens das câmaras utilizadas nas óticas, encontram-se nas Tabela 13, Tabela 14 e Tabela 15, sendo que a última tabela, Tabela 15, apresentou uma sensibilidade de 0% porque não existiam casos referenciáveis.

Tabela 13 - Resultados das imagens dos 705 pacientes das óticas.

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
Retmarker Advanced	100,00%	67,00%

Tabela 14 - Resultados das imagens tiradas com a câmara SmartScope Pro, dos pacientes das óticas.

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
Retmarker Advanced	100,00%	67,77%

Tabela 15 - Resultados das imagens tiradas com a câmara SmartScope, dos pacientes das óticas (* Não existem casos referenciáveis).

ALGORITMO	Sensibilidade	Especificidade
Retmarker Advanced	0%*	40,00%

* Não existem casos referenciáveis

Como se pode verificar, nenhum caso referenciável foi perdido e a especificidade apresenta valores dentro do espectável. Diferenciando os resultados por câmara, obtiveram-se melhores valores para a câmara SmartScope Pro, o que foi confirmado quando se verificou a qualidade das imagens das duas câmaras.

As câmaras melhores para usar juntamente com a tecnologia Retmarker são a SmartScope Pro e a Volk Pictor Plus, que avaliando as características enunciadas no Subcapítulo anterior 4.1, Tabela 8, são equivalentes, mudando apenas o seu fabricante.

Sendo assim, a utilização da tecnologia Retmarker nas óticas juntamente com a câmara portátil SmartScope Pro é uma opção viável, conseguindo haver uma diminuição dos custos dado que esta câmara apresenta um valor inferior às câmaras não portáteis usadas anteriormente.

5. TAREFAS DE SUPORTE À EMPRESA

Adicionalmente ao objetivo principal do estágio realizado foram efetuadas tarefas de suporte à empresa, tais como:

- Participação no Projeto Piloto Cantanhede;
- Otimização da análise das estatísticas da ARSC.

5.1. Participação no Projeto Piloto Cantanhede

O projeto Piloto Cantanhede consistiu na divulgação do exame Retmarker que passou a ser realizado na loja Mais Óptica em Cantanhede, após a implementação da tecnologia Retmarker.

Foram efetuadas várias formas de divulgação do exame entre elas: a entrega de folhetos em feiras nas localidades próximas de Cantanhede e em Cantanhede, tal como se pode ver na Figura 27 a presença de elementos da Retmarker S.A. no mercado de Febres; o envio de folhetos por CTT para os habitantes de Cantanhede e localidades próximas; entrega de folhetos com uma pequena descrição do exame, por parte dos farmacêuticos da localidade, a diabéticos que frequentassem as mesmas.

A aluna participou ativamente na distribuição dos folhetos nas feiras, dando uma pequena descrição do exame e tentando alertar o público-alvo, pessoas com DM, para a importância de realizarem o exame.



Figura 27 - Distribuição de folhetos no mercado de Febres.

5.2. Otimização da análise das estatísticas da ARSC

A análise dos dados recebidos referentes ao rastreamento sistemático da zona centro era demasiado demorada e complexa. O objetivo desta análise foi o de automatizar a forma como os dados eram analisados de modo a conseguir uma análise mais rápida e eficiente.

Cada rastreamento gerava dados novos com informações de cada utente, como por exemplo: número de utente, semana de rastreamento, zona do rastreamento, data do rastreamento e data do rastreamento anterior, classificação dos dois olhos e comentários do *grader* e do fotógrafo. Essa informação era toda convertida para uma folha em Excel a partir da qual se calculavam três categorias de pacientes envolvidos no rastreamento:

- Pacientes não classificáveis;
- Pacientes que já tinham sido rastreados anteriormente;
- Pacientes com comentários dos fotógrafos.

Tendo em conta estas três categorias era feita uma análise da sensibilidade e especificidade do sistema para cada uma delas, avaliando-se estes valores anualmente e semanalmente, como se pode verificar na Figura 28 e na Figura 29, respetivamente.

Como cada vez que vinham dados novos era necessário fazer vários cálculos e sumariá-los manualmente, foram feitos vários testes recorrendo às fórmulas que é possível utilizar no Excel e conseguiu-se que as tabelas com a informação que se pretendia recolher fossem atualizadas automaticamente. Deste modo, obteve-se apenas um ficheiro Excel que organizava toda a informação que era necessário ser avaliada e atualizada automaticamente quando inseridos novos dados.

Performance Statistics - ARS Centro's DR Screening

Performance Sheet

Algorithm's Performance (by year)		Historical Visits		Excluding Lasermarks Cases [Only patients without "lasermarks" comments]																		
				For this Analysis:				Retmarker Classification Estimation				DMUC Classification				False Negatives						
Period	Total Cases	# PV	% PV	#	REF	NREF	NOT GRADED	TP	TN	FP	FN	SENS	SPEC	TP	TN	FP	FN	SENS	SPEC	FNs RET	FNs DMUC	
2011	4536	0	0%	4830	50	4318	462	49	771	3850	1	98,00%	16,13%								1	
2012	18496	5	0%	18089	451	15941	1897	429	3128	14437	22	95,12%	17,73%								22	
2013	11659	859	7%	11659	288	8515	2752	254	5040	6226	24	91,67%	44,73%								24	
2014	13206	5123	39%	13014	398	9392	2334	370	5008	7630	29	92,96%	40,33%	319	7241	3512	41	79,90%	57,40%	29	41	
2015	18722	8716	44%	18332	382	9474	9556	318	13730	5299	44	87,85%	72,15%	314	13536	3958	48	88,74%	71,13%	44	48	
2016	18845	9389	50%	18505	440	7606	10459	394	13434	4531	46	89,55%	74,38%	382	13808	2642	58	86,82%	76,44%	46	58	
2017	4209	2736	65%	4126	98	1922	2106	82	3087	941	16	83,67%	76,64%	87	2969	627	11	88,78%	73,78%	16	11	

Figura 28 - Análise anual do desempenho do sistema.

Algorithm's Performance (by week)		Historical Visits		Excluding Lasermarks Cases [Only patients without "lasermarks" comments]																	
				For this Analysis:				Retmarker Classification Estimation				DMUC Classification				False Negatives					
Period	Total Cases	# PV	% PV	#	REF	NREF	NOT GRADED	TP	TN	FP	FN	SENS	SPEC	TP	TN	FP	FN	SENS	SPEC	FNs RET	FNs DMUC
201701	242	167	69%	234	3	95	136	3	186	45	0	100,00%	80,62%	3	171	31	0	100,00%	80,62%	0	0
201702	236	162	69%	231	6	95	130	5	165	60	1	83,33%	73,33%	6	165	35	0	100,00%	73,33%	1	0
201703	231	169	73%	228	7	84	137	6	172	49	1	85,71%	77,85%	6	177	28	1	85,71%	77,85%	1	1
201704	231	160	69%	225	6	94	136	5	170	50	1	83,33%	77,27%	6	163	28	0	100,00%	77,27%	1	0
201705	219	146	67%	215	5	105	105	5	143	67	0	100,00%	68,10%	5	143	44	0	100,00%	68,10%	0	0
201706	291	180	62%	284	5	145	134	3	209	70	2	60,00%	74,91%	4	216	40	1	80,00%	74,91%	2	1
201707	315	170	54%	304	2	145	157	2	234	68	0	100,00%	77,48%	2	244	42	0	100,00%	77,48%	0	0
201708	249	220	88%	247	7	151	199	6	259	91	1	95,71%	76,10%	6	269	43	1	95,71%	76,10%	1	1
201709	286	181	63%	282	5	138	138	3	221	66	2	60,00%	79,78%	3	216	36	2	60,00%	79,78%	2	2
201710	418	242	58%	412	13	188	211	11	311	88	2	84,62%	77,84%	10	249	80	3	76,32%	77,84%	2	3
201711	374	197	53%	370	12	160	198	12	286	72	0	100,00%	79,89%	12	226	56	0	100,00%	79,89%	0	0
201712	363	268	74%	345	10	191	154	7	264	91	3	70,00%	75,82%	9	242	61	2	80,00%	75,82%	3	2
201713	356	262	74%	348	6	185	157	5	264	78	1	83,33%	77,18%	6	262	62	0	100,00%	77,18%	1	0
201714	297	215	72%	290	11	156	123	9	211	68	2	81,82%	75,63%	10	218	50	1	90,91%	75,63%	2	1
201715	11	7	64%	10	0	10	0	0	2	8	0	N/A	20,00%	0	9	1	0	N/A	20,00%	0	0

Figura 29 - Análise semanal do desempenho do sistema.

6. CONCLUSÃO

A DM é uma doença que afeta cada vez mais pessoas em todo o mundo devido aos estilos de vida cada vez mais sedentários, uma das suas complicações é a RD que nos seus estádios iniciais não apresenta sintomas e quando estes surgem pode ser tarde demais, levando a uma diminuição da visão ou até mesmo à sua perda total. O rastreio de RD é portanto essencial para que esta complicação da DM possa ser detetada precocemente.

A tecnologia Retmarker proporciona uma grande eficiência no que diz respeito a deteção de lesões na retina, por isso a sua utilização nos rastreios sistemáticos e rastreios em novos locais, como as óticas, para deteção de RD demonstrou ser uma mais-valia, possibilitando o rastreio de mais pacientes e diminuindo a carga de trabalho dos *graders*.

Foi possível concluir que o uso da tecnologia Retmarker em outros locais para além dos rastreios sistemáticos, neste caso nas óticas, é uma boa opção em termos de custos *versus* eficiência, mesmo que sejam poucas as pessoas que necessitem de ser encaminhadas para um oftalmologista e necessitem de tratamento, o importante é conseguir-se salvar a visão atempadamente mesmo que seja de uma única pessoa.

O estágio na Retmarker S.A foi muito importante para conseguir compreender um pouco como funciona o mundo empresarial e criar novos conhecimentos assim como experiência que não me seriam possíveis de adquirir sem realizar o estágio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] “Retmarker SA.” [Online]. Available: <http://www.retmarker.com/>. [Accessed: 16-Aug-2017].
- [2] “Critical software.” [Online]. Available: <https://www.criticalsoftware.com>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [3] “AIBILI.” [Online]. Available: <https://www.aibili.pt/>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [4] “Biomarker.” [Online]. Available: <http://www.retmarker.com/biomarker>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [5] “Retmarker Screening.” [Online]. Available: <http://www.retmarker.com/screening>.
- [6] A. Tufail *et al.*, “An observational study to assess if automated diabetic retinopathy image assessment software can replace one or more steps of manual imaging grading and to determine their cost-effectiveness,” *Health Technol. Assess. (Rockv)*, vol. 20, no. 92, pp. 1–72, 2016.
- [7] “iGradingM.” [Online]. Available: <http://www.medalytix.com/main/iGradingM>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [8] “IDx-DR.” [Online]. Available: <https://www.eyediagnosis.net/idx-dr-eu-1>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [9] “EyeArt.” [Online]. Available: <http://www.eyenuk.com/eyeart.html>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [10] E. Soto-Pedre *et al.*, “Evaluation of automated image analysis software for the detection of diabetic retinopathy to reduce the ophthalmologists’ workload,” *Acta Ophthalmol.*, vol. 93, no. 1, pp. e52–e56, 2015.
- [11] Sociedade Portuguesa de Diabetologia, “Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.” 2016.
- [12] IDF, *IDF Diabetes Atlas*. 2015.
- [13] World Health Organization, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, vol. 978, p. 88, 2016.
- [14] J. M. Joy and G. A. Kumar, “International Journal of Pharmacology Research,” vol. 1, no. 1, pp. 1–10, 2011.
- [15] J. B. Saaddine, a a Honeycutt, K. Narayan, X. Zhang, R. Klein, and J. P. Boyle, “Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United states, 2005-2050,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 126, no. 12, pp. 1740–1747, 2008.
- [16] P. Opticians, “Diabetic Eye Problems.” [Online]. Available: <http://www.purcellopticians.co.uk/eyetest/common-eye-diseases/diabetes-and-eye-problems/>. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [17] M. M. Pereira, “Saúde Bem Estar,” *Vitrectomia*, 2017. [Online]. Available: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/oftalmologia/vitrectomia/>. [Accessed: 15-Sep-2017].
- [18] M. L. Ribeiro, “Caracterização das fases iniciais da retinopatia diabética. diagnóstico precoce e biomarcadores da atividade da retinopatia diabética,” Faculdade de Medicina

da Universidade de Coimbra, 2016.

- [19] Portal Lideres, “Como cuidar da saúde dos seus olhos.” [Online]. Available: <http://www.portallideres.net/2017/06/como-cuidar-da-saude-dos-seus-olhos.html>. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [20] Egton Medical Information Systems, “Diabetic Retinopathy and Diabetic Eye Problems,” no. Dm, pp. 1–8, 2012.
- [21] A. Ramalho, “António Ramalho,” *Retinopatia Diabética - Part I*. [Online]. Available: <http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/Retinopatia Diabética - Parte I.pdf>. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [22] S. Abujamra, A. D. Negretto, J. J. F. Saraceno, T. L. Oliveira, and A. M. V. Gomes, “SciELO,” *Angioid streaks: fundoscopic analysis of 317 cases*, 2008. [Online]. Available: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000600010. [Accessed: 05-May-2018].
- [23] T. J. Bennett and C. J. Barry, “Ophthalmic imaging today: An ophthalmic photographer’s viewpoint - A review,” *Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 37, no. 1, pp. 2–13, 2009.
- [24] Novartis Biociências SA, “Doenças da Visão,” 2017. [Online]. Available: <http://saude.novartis.com.br/doencas-da-visao/diagnostico-da-retinopatia-diabetica/>. [Accessed: 03-Nov-2017].
- [25] I. P. da Visão, “Retinografia e Vídeo-Angiografia Digital.” [Online]. Available: http://www.ipvisao.com.br/site/exames-retinografia_video_angiografia. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [26] “El examen con lámpara de hendidura.” [Online]. Available: <http://pressionem.info/el-examen-con-lmpara-de-hendidura-4/>. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [27] M. M. Pereira, “Saúde Bem Estar,” *Retinopatia Diabética*, 2017. [Online]. Available: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/ofthalmologia/retinopatia-diabetica/>. [Accessed: 14-Sep-2017].
- [28] R. Curitiba, “Retina Curitiba,” *Fotocoagulação a laser*. [Online]. Available: <http://retinacuritiba.com.br/cirurgias-2/fotocoagulacao-a-laser/>. [Accessed: 14-Sep-2017].
- [29] R. Curitiba, “Retina Curitiba,” *Injeção intra vítrea*. [Online]. Available: <http://retinacuritiba.com.br/cirurgias-2/injecao-intra-vitrea/>. [Accessed: 14-Sep-2017].
- [30] C. Curitiba, “Retina Curitiba,” *cirurgia de vitrectomia*, 2015. [Online]. Available: <http://retinacuritiba.com.br/cirurgia-de-vitrectomia/>. [Accessed: 15-Sep-2017].
- [31] L. Ribeiro, C. M. Oliveira, C. Neves, J. D. Ramos, H. Ferreira, and J. Cunha-Vaz, “Screening for diabetic retinopathy in the Central Region of Portugal. Added value of automated ‘disease/no disease’ grading,” *Ophthalmologica*, vol. 233, no. 2, pp. 96–103, 2015.
- [32] J. Henriques *et al.*, “Orientações Clínicas - Retinopatia Diabética,” *Suplemento*, p. 52, 2015.
- [33] S. Garg and R. Davis, “Diabetic Retinopathy Screening Update,” *Clin Diabetes*, vol. 27, pp. 140–145, 2009.
- [34] S. Paz, R. Varma, R. Klein, J. Wu, and S. Azen, “Noncompliance with vision care guidelines in Latinos with type 2 diabetes mellitus: the Los Angeles Latino Eye Study,” *Ophthalmology*, vol. 113, pp. 1372–1377, 2006.
- [35] “Canon CR6-45NM.” [Online]. Available: [http://www.truetex.com/canon_cr6-](http://www.truetex.com/canon_cr6-45nm/)

- 45nm.htm. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [36] F. H. M. George, J. M. Boavida, A. Castanheira-Dinis, A. Travassos, J. Cunha-Vaz, and V. Genro, “Norma DGS - Diagnóstico Sistemático e Tratamento da Retinopatia Diabética,” pp. 1–3, 2011.
- [37] Wikipedia, “Snellen chart.” [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Snellen_chart. [Accessed: 07-Sep-2017].
- [38] I. N. Figueiredo, S. Kumar, C. M. Oliveira, J. D. Ramos, and B. Engquist, “Automated lesion detectors in retinal fundus images,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 66, pp. 47–65, 2015.
- [39] “Messidor dataset.” [Online]. Available: <http://www.adcis.net/en/Download-Third-Party/Messidor.html>. [Accessed: 05-Sep-2017].
- [40] TOPCON, “Instruction Manual TRC-NW6.” 2000.
- [41] M. Bhaskaranand, J. Cuadros, C. Ramachandra, S. Bhat, M. G. Nittala, and S. R. Sadda, “EyeArt + EyePACS : Automated Retinal Image Analysis For Diabetic Retinopathy Screening in a Telemedicine System,” pp. 105–112, 2015.
- [42] J. Cuadros and G. Bresnick, “Can Commercially Available Handheld Retinal Cameras Effectively Screen Diabetic Retinopathy?,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 11, no. 1, pp. 135–137, 2017.
- [43] G. Quellec, L. Bazin, G. Cazuguel, I. Delafoy, B. Cochener, and M. Lamard, “Suitability of a Low-Cost, Handheld, Nonmydriatic Retinograph for Diabetic Retinopathy Diagnosis,” *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 5, no. 2, p. 16, 2016.
- [44] A. Lenferink, “Use of non-mydriatic Cameras for diabetic retinopathy screening in community-based settings,” no. September, 2011.
- [45] Optomed, “Optomed Smartscope M5 - Technical Specifications,” *Smartscope M5*.
- [46] Optomed, “SmartScope Pro - Technical specifications,” *Smartscope Pro*.
- [47] Volk, “Volk - Fundus Camera Feature Comparison,” *Camera Comparison Volk in view and Pictor Plus*, 2016.