

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

JÉSSICA DEPONTI GOBBI

**Eficácia da fotografia de retina baseada em *Smartphone* no
rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia
Diabética**

Ribeirão Preto
2021

JÉSSICA DEPONTI GOBBI

Eficácia da fotografia de retina baseada em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Gobbi, Jéssica Deponti

Eficácia da fotografia de retina baseada em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética. / Jéssica Deponti Gobbi; Orientador, Rodrigo Jorge. Ribeirão Preto, 2021.

41p.; Il.; 30cm

Dissertação (Mestrado) – Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

1. Retinopatia Diabética; 2. Retina; 3. Diagnóstico Precoce; 4. Telemedicina; 5. Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico; 6. Tecnologia de Baixo Custo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluna: Jéssica Deponti Gobbi

Título: Eficácia da fotografia de retina baseada em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Aprovado em: ___/___/___

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Jorge pela oportunidade, orientação, ricas sugestões, e por todo estímulo dado.

À Universidade de São Paulo, em especial ao Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela oportunidade e conhecimento transmitido.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e a CNPQ pelo auxílio financeiro e estímulo à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Miguel Frasson, por toda ajuda, disponibilidade e valiosa análise estatística.

À Dra. Clara Monteiro, pelo grande apoio, disponibilidade e amizade sempre solícita.

RESUMO

GOBBI, J.D. **Eficácia da fotografia de retina baseada em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética.** Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Objetivo: Avaliar a eficácia da imagem e fotografia de retina obtida por um dispositivo baseado em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia diabética (RD) em pacientes diabéticos. **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo aberto com noventa e nove pacientes diabéticos (194 olhos). Os pacientes incluídos foram recrutados e submetidos a exame oftalmológico para rastreio de RD. Ao exame foi capturado um vídeo do fundo de olho com o uso do dispositivo baseado em *Smartphone* e uma fotografia com a tecnologia padrão ouro através de retinógrafo que será utilizada como referência na avaliação dos resultados. Ambas formas de documentação foram avaliadas por dois especialistas mascarados, segundo a acurácia com relação a presença de retinopatia diabética ou não e também com relação a sua gravidade. **Resultados:** Em relação à presença ou ausência da RD, a concordância entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e da retinografia, foi de: 84,07%, com Kappa de: 0.67; Sensibilidade: 71,0% (IC: 65,05% - 78,16%); Especificidade: 94,06% (IC: 90,63% - 97,49%); Acurácia: 84,07%; Valor preditivo positivo: 90,62%; Valor preditivo negativo: 80,51%. Quanto à classificação entre retinopatia diabética proliferativa e retinopatia diabética não proliferativa a concordância entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e as imagens da retinografia foi de: 90,00%; com Kappa de: 0.78; Sensibilidade: 86,96%; (IC: 79,07% - 94,85%); Especificidade: 91,49% (IC: 84,95% - 98,03%); Acurácia: 90,00%; Valor preditivo positivo: 83,33%; Valor preditivo negativo: 93,48%. Em relação ao grau de classificação da RD a concordância entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e as imagens da retinografia foi de: 69,23% com Kappa de: 0.52. Considerando a presença ou ausência de exsudatos duros maculares, a concordância entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e as imagens da retinografia foi de: 84,07%, com Kappa de: 0.67; Sensibilidade: 71,60% (intervalo de confiança - IC: 65,05% - 78,16%); Especificidade: 94,06% (intervalo de confiança - IC: 90,63% - 97,49%); Acurácia: 84,07%; Valor preditivo positivo: 90,62%; Valor preditivo negativo: 80,51%. **Conclusão:** O dispositivo baseado em *Smartphone* mostrou uma concordância considerável na detecção da RD, tornando-o uma ferramenta promissora no rastreamento e diagnóstico precoce de RD em pacientes diabéticos com a vantagem da portabilidade, fácil manuseio, baixo custo e também com a facilidade de carregar as imagens de fundo de olho obtidas pelo *Smartphone* diretamente do aparelho para especialistas de maneira remota.

Palavras-chave: Retinopatia Diabética; Retina; Diagnóstico Precoce; Telemedicina; Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico; Tecnologia de Baixo Custo.

ABSTRACT

GOBBI, J.D. **Efficacy of Smartphone-based retinal photography in screening and early diagnosis of Diabetic Retinopathy.** Masters dissertation – Ribeirão Preto Medical School, São Paulo University, Ribeirão Preto city, 2020.

Purpose: To evaluate the efficacy of retinal image and photography obtained by a Smartphone-based device in screening and early diagnosing Diabetic Retinopathy (DR) in diabetic patients. **Methods:** An open prospective study was carried out in ninety-nine diabetic patients (194 eyes). The included patients were recruited and submitted to an ophthalmological examination for screening for DR. During the examination, images of the fundus were captured by using both a smartphone-based device, which produced a video to be analyzed, and a gold-standard tabletop retinography camera system, which produced photographs that were later used in the evaluation of results as reference for comparison. Both forms of documentation were evaluated by two distinct blinded specialists, according to the accuracy of detecting the presence or absence of diabetic retinopathy and also of detecting its severity. **Results:** Concerning the presence or absence of DR, the agreement rate between images of the smartphone-based device and the regular (tabletop) retinography system was: 84.07%, with a Kappa of: 0.67; Sensitivity: 71.0% (CI: 65.05% - 78.16%); Specificity: 94.06% (CI: 90.63% - 97.49%); Accuracy: 84.07%; Positive predictive value: 90.62%; Negative predictive value: 80.51%. As for the classification between proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy, agreement between the images of the Smartphone-based device and those of the regular retinography system was: 90.00%; with Kappa of: 0.78; Sensitivity: 86.96%; (CI: 79.07% - 94.85%); Specificity: 91.49% (CI: 84.95% - 98.03%); Accuracy: 90.00%; Positive predictive value: 83.33%; Negative predictive value: 93.48%. Regarding the degree of classification of DR, the agreement rate between the images of the Smartphone-based device and those of the regular retinography system was: 69.23% with Kappa of: 0.52. As relating to the presence or absence of hard macular exudates, the agreement between the images of the Smartphone-based device and those of the regular retinography system was: 84.07%, with Kappa of: 0.67; Sensitivity: 71.60% (CI: 65.05% - 78.16%); Specificity: 94.06% (CI: 90.63% - 97.49%); Accuracy: 84.07%; Positive predictive value: 90.62%; Negative predictive value: 80.51%. **Conclusion:** The Smartphone-based device showed an enhanced accuracy in the detection of DR, making it a promising tool in the screening and early diagnosis of DR in diabetic patients with the advantage of portability, easy handling, low cost and also the additional convenience represented by the possibility of directly sharing the images obtained through the Smartphone-based device with remotely located specialists.

Keywords: Diabetic retinopathy; Retina; Early Diagnosis; Telemedicine; Ophthalmological Diagnosis Techniques; Low Cost Technology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Dispositivo baseado em <i>Smartphone</i> conectado a uma mesa de lâmpada de fenda.....	19
Figura 2 - Retinografia obtida por retinógrafo padrão.....	20
Figura 3 - Fotografia obtida pelo congelamento da imagem de vídeo obtido pelo dispositivo baseado em <i>Smartphone</i>	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação Internacional Clínica para a Retinopatia Diabética	11
Tabela 2 Dados demográficos dos participantes do estudo.....	22
Tabela 3 Tabela de relação das frequências de diagnósticos por retinografia e <i>Smartphone</i>	25
Tabela 4 Sensibilidade e Especificidade: comparação do grau de RD entre o dispositivo baseado em <i>Smartphone</i> e o padrão ouro.....	26

SUMÁRIO

1 - Introdução.....	10
1.1 - Classificação da Retinopatia diabética	11
1.2 - Avaliação da retina	13
1.3 - Justificativa.....	16
2 - Objetivo	17
3 - Materiais e métodos.....	18
3.1 – Análise estatística	21
4 - Resultados	22
4.1 - Análise dos dados	22
4.2 - Presença ou ausência de retinopatia diabética	22
4.3 - Retinopatia diabética proliferativa e retinopatia diabética não proliferativa.....	23
4.4 - Grau de classificação da RD.....	23
4.5 - Exsudatos duros maculares	24
4.6 - Análise do dispositivo baseado em Smartphone x padrão ouro	24
5 - Discussão	27
6 - Conclusão.....	29
7 - Referências	30
8 - Anexos.....	32

Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica onde o organismo possui uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, que ao longo do tempo pode desencadear complicações de saúde incapacitantes e até mesmo colocar em risco a vida dos portadores dessa comorbidade. [1]

Existem dois tipos principais de DM: tipo 1, causado pela destruição autoimune de células β pancreáticas e caracterizada pela absoluta deficiência de insulina, e tipo 2 caracterizada pela resistência insulínica ou relativa deficiência de insulina. [1]

Segundo o *Internacional Diabetes Federation (IDF) atlas*, em 2015 cerca de 415 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos apresentavam DM no cenário global e cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento. Devido ao crescimento assustador de casos, estima-se que em 2040 haverá 642 milhões de pessoas vivendo com a doença em todo mundo. Levando em consideração a América do Sul e central, o Brasil possui o maior número de pessoas com DM chegando a 14,3 milhões, podendo por estimativa alcançar 19,2 milhões de pessoas em 2035. [1]

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações mais importantes da DM, e a principal causa de cegueira em pessoas entre 20 e 74 anos. Sua prevalência está intrinsecamente relacionada à duração da DM. [2]

A forma proliferativa da RD, seu estágio mais avançado, é caracterizada pela formação de neo vasos na retina que se prolongam em direção à interface vítrea, podendo progredir para perda irreversível da acuidade visual, sobretudo pelo descolamento da retina. [2]

No Brasil, estima-se que a cegueira entre os portadores de diabetes possa alcançar a prevalência de 4,8%. [3]

Dos novos casos de diminuição da acuidade visual, em níveis que impedem o exercício de atividades laborais, 12% são causados pela RD.[4] Com a evolução da DM, as alterações vasculares que ocasionam a RD tendem a progredir. Após 20 anos de doença, aproximadamente 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% dos diabéticos tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia[4]. Portanto, é indispensável que voltemos nosso olhar para essa patologia, que pode acarretar sequelas irreversíveis e afetar a vida de seus portadores.

Quanto mais precocemente detectadas as lesões, melhor o sucesso do tratamento da RD. Segundo a OMS, estimativas recentes confirmam que 80% de todas as causas de deficiência visual são evitáveis e curáveis. Essa estimativa evidencia a importância da prevenção de doenças oculares, através do rastreamento de pacientes e diagnóstico precoce [5].

Classificação da RD

Os pacientes portadores de RD, são classificados de acordo com a severidade do acometimento ocular em diferentes estádios clínicos, que vão desde a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) até a retinopatia diabética proliferativa (RDP). [7]

A RD não proliferativa é caracterizada pela presença de dilatações venosas, microaneurismas, hemorragias retinianas, edema retiniano e exsudatos duros. Na RDP há neovasos originados do disco óptico ou de outras partes da retina. O envolvimento da mácula é caracterizado conforme a presença de edema, que pode estar ausente, leve, moderado ou grave. O edema da mácula, quando muito grave, é uma condição que pode levar à amaurose [7].

A classificação da RDNP é baseada na classificação de Arlie House modificada (DRS 1981, ETDRS 1991). Essa classificação segue na tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Classificação Internacional Clínica para a Retinopatia Diabética

Classificação	Achados
Ausência de Retinopatia	Sem anormalidades.
RDNP Mínima	Sem lesões além de microaneurismas.
RDNP Leve	Microaneurismas com presença de hemorragia retiniana, exsudato duro.
RDNP Moderada	Achados da RDNP leve, presença de manchas algodinosas e/ ou anormalidades microvasculares intrarretinianas.
RDNP Grave	Presença de uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> - microaneurismas com veias em rosário, e/ou - hemorragias e/ou microaneurismas; \geq foto padrão 2A em 4 quadrantes, ou - veias em rosário em 2 ou mais quadrantes, ou - anormalidades intrarretinianas moderadas (foto padrão 8A em um ou mais quadrantes).

RDNP Muito Grave	Duas ou mais características descritas na RDNP grave.
RDP (sem sinais de alto risco)	Neovasos e/ou proliferações fibrosas ou pré-retinianas; e/ou hemorragia vítrea.
RDP (com sinais de alto risco)	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferação neovascular do disco óptico (PNDO) \geq foto padrão 10A; ou - PNDO menos extenso, se houver hemorragia vítrea ou pré-retiniana, ou - Neovasos em outro local \geq $\frac{1}{2}$ área disco, se houver hemorragia vítrea ou pré-retiniana.
RDP Avançada	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia vítrea extensa impedindo a classificação, descolamento de retina envolvendo a mácula, ou - Phthisis bulbi (atrofia do globo ocular), ou - Enucleação secundária a complicação da RD.

Abreviações: RD - Retinopatia Diabética; RDNP - Retinopatia Diabética Não Proliferativa, RDP - Retinopatia Diabética Proliferativa

Descrição dos Achados da tabela 1:

Microaneurismas: Os microaneurismas são achados precoces da doença e se apresentam como pequenos pontos arredondados, localizados temporalmente a mácula de tamanho variado (20 a 200 micra). Surgem devido ao abaulamento das paredes enfraquecidas dos capilares ou de botões neovasculares, podendo romper-se, causando pequenas hemorragias intrarretinianas.

Hemorragias intrarretinianas: Posterior à ruptura de capilares enfraquecidos. Podem aparecer como botões hemorrágicos ou em borrão quando ocorrem nas camadas mais profundas da retina. Quando na camada de fibras nervosas, podem configurar imagem semelhante a uma "chama-de-vela".

Exsudatos duros: Lesões amareladas bem definidas, com conteúdo lipídico e de tamanho variado. Frequentemente distribuídos em um espaço circinado na periferia das áreas de edema crônico.

Edema de Mácula: Principal causa de cegueira na fase de RDNP. Devido ao aumento da permeabilidade vascular, há extravasamento de fluido e de plasma para a retina, decorrente da quebra da barreira hematorretiniana induzida pela isquemia microvascular, ocasionando o achado.

Neovasos: Definem retinopatia diabética proliferativa. Geralmente originam-se do disco óptico ou das vênulas proximais.

Anormalidades Microvasculares Intrarretinianas (IRMAs): Mal formação arteriovascular intrarretiniano. Crescem entre duas artérias ou uma artéria e uma veia. É indício de gravidade de RDNP.

Veias em Rosário: Disfunção vascular, com perda do controle contrátil e do fluxo vascular.

Avaliação da retina

O acompanhamento oftalmológico de diabéticos deve ser programado e seguido rigidamente, a fim de disponibilizar diagnóstico precoce e evitar a progressão da RD, antes do surgimento de sequelas irreversíveis.

Nos portadores de diabetes tipo 1, é recomendado que se submetam a avaliação oftalmológica após a puberdade ou com 5 anos de doença, já os portadores de diabetes tipo 2 devem ser avaliados imediatamente após o diagnóstico de DM. [4]

A avaliação clínica da retina é feita por exame oftalmológico abrangendo a oftalmoscopia e a biomicroscopia da retina sob midríase medicamentosa, sendo realizada por oftalmologista experiente. A fotografia estereoscópica de sete campos e o exame oftalmológico são métodos admissíveis na avaliação da RD, contudo, a fotografia tem sensibilidade superior ao exame clínico para o diagnóstico de RD, sendo o exame clínico com biomicroscopia superior para identificar o espessamento da retina por edema de mácula e lesões iniciais de neovascularização, entretanto, ambos os testes apresentam dificuldades em se realizar em larga escala como método de rastreamento [6].

A oftalmoscopia direta é usualmente utilizada para teste de rastreamento, mas tem sua sensibilidade reduzida em 50% quando feita por clínicos não experientes em RD e sem midríase farmacológica [6], logo, a graduação da retinopatia em fotografia estereoscópica colorida em sete campos do fundo de olho, é um método acurado muito utilizado, no diagnóstico da RD, considerado padrão ouro. Entretanto, é um método oneroso, sua implementação é logisticamente dificultosa e também requer especialistas. [7]

Com o avanço da tecnologia, a telemedicina vem de encontro a essas dificuldades, apresentando um grande potencial para ajudar a resolver problemas de saúde, em especial em países subdesenvolvidos, melhorando o acesso, a equidade, qualidade e a relação custo benefício nos serviços de saúde. A telemedicina é definida pela OMS como a oferta de serviços ligados aos cuidados com a saúde, nos casos em que a distância é um fator crítico, ampliando a assistência e também a cobertura. Tais serviços são fornecidos por profissionais da área da saúde, usando tecnologias de informação e de comunicação para o intercâmbio de informações válidas para promoção, prevenção, redução do risco da doença e outros agravos e recuperação dos pacientes. [8]

A telemedicina com base em fotografias digitais do fundo de olho, encaminhadas para um oftalmologista distante, está em ascensão, sendo utilizada com frequência. A precisão diagnóstica da telemedicina usando imagens digitais é alta, podendo ser amplamente utilizada para triagem de RD.[9]

Na ótica da telemedicina, os *Smartphones* estão se tornando cada dia mais poderosos, confiáveis e acessíveis, tornando-se uma ferramenta ideal para a teleoftalmologia. [10]

Em um estudo, Lord et al (2010), descreveram um método simples para capturar as imagens de retina semelhantes à oftalmoscopia indireta clássica, utilizaram uma lente de 20D posicionada com uma mão em frente ao olho do paciente, e na outra mão, posicionada a uma distância da lente, usaram um *Smartphone* e uma caneta lanterna. Eles descobriram que a câmera do *Smartphone* focava automaticamente na imagem da retina formada pela lente, permitindo assim a captura de uma fotografia digital da retina com o uso do *Smartphone*[11].

Com o avanço da tecnologia dos *Smartphones* foi possível utilizar o próprio flash integrado do aparelho para iluminação da retina[12], onde, um novo estudo comparou a fotografia 7 campos padrão ouro e a obtida pela foto da lente com o *Smartphone*, a desvantagem desse procedimento envolveu a habilidade encontrar a distância correta entre a lente, o *Smartphone* e o olho do paciente, sendo assim, só poderia ser feito por oftalmologistas experientes. Concluíram então que a fotografia usada nesse método não obteve sensibilidade suficiente para detectar a RD [13].

Em um estudo posterior, Myung et al, projetaram um adaptador para *Smartphone* no formato de um braço de plástico, que mantém a lente a uma distância fixa da câmera, permitindo que todo sistema seja mantido e movido como uma única unidade [14]. Para facilitar o acesso ao adaptador anteriormente descrito, Hong relatou um adaptador similar que pode ser impresso em 3D pelos próprios clínicos, em qualquer lugar do mundo, ampliando a utilização de

Smartphones em teleoftalmologia, com baixo custo, permitindo impactar positivamente no campo de fotografias de retina por *Smartphones* [10].

Com o rápido aumento da prevalência global de DM, há uma necessidade crescente de dispositivos para rastreamento de RD. Os *Smartphones*, sem dúvida estarão na vanguarda na triagem de RD nos próximos anos. As melhorias tecnológicas permitem a visualização periférica do fundo de olho, a padronização da captura de imagens, e a melhoria do hardware e software da câmera facilitarão o progresso das capacidades da fotografia do fundo de olho obtidas por *Smartphone* [15].

Toy et al (2016), avaliaram em um estudo, a fotografia obtida por um dispositivo baseado em *Smartphone*, anexo a uma lente de 20D, em comparação com o exame clínico, e encontraram boa concordância onde a sensibilidade foi de 91% e a especificidade 99% para a detecção de RD, demonstrando que o uso de *Smartphones*, em conjunto com adaptadores e lentes já existentes, são uma ferramenta de baixo custo com grande potencial no rastreamento de retinopatias. Apesar da boa concordância, os autores afirmam que são necessários novos estudos com um número maior de pacientes, para avaliar a viabilidade do rastreamento de retinopatias, utilizando tecnologias baseadas em *Smartphone* [16].

Embora existam alguns estudos sobre diferentes tipos de dispositivos baseados em *Smartphones* para detecção de retinopatias, carecem estudos sobre sua eficácia no rastreamento e diagnóstico precoce da RD.

Justificativa

O DM é uma doença prevalente na população mundial, que está em crescimento notório, e possui consequências clínicas importantes, e até mesmo incapacitantes, afetando negativamente a vida dos seus portadores.

Dentre as complicações da DM, a RD é uma das mais relevantes, sobretudo, por ser uma condição crônica progressiva e a principal causa de cegueira não curável em adultos.

O diagnóstico precoce da RD é essencial para evitar suas complicações mais graves, no entanto, o método considerado padrão ouro no diagnóstico, a graduação da retinopatia em fotografia estereoscópica colorida em sete campos do fundo de olho, é um método caro e sua implementação é logisticamente difícil.

Nos últimos anos, vários dispositivos e adaptadores foram desenvolvidos permitindo obter uma fotografia de fundo de olho com o uso de um *Smartphone*, contudo, apesar da fotografia obtida por *Smartphone* apresentar resultados promissores quando comparados com os padrões de referência, carecem estudos sobre seu desempenho diagnóstico e sua aplicabilidade no rastreamento da RD.

O dispositivo baseado em *Smartphone* poderá favorecer o diagnóstico precoce da RD, com a vantagem da portabilidade, fácil manuseio, baixo custo e também com a facilidade de carregar as imagens de fundo de olho obtidas pelo *Smartphone* diretamente do aparelho para um serviço de armazenamento e sincronização de arquivos online, ou até mesmo para um aplicativo, onde os profissionais qualificados cadastrados terão acesso podendo diagnosticar à distância pacientes com RD e referenciá-los para uma consulta e acompanhamento com especialista.

Acreditamos que o presente estudo tem potencial para propiciar avanços no cuidado ao olho diabético, com segurança e efetividade, como auxílio para evitar a progressão das possíveis complicações da RD, simplificando o processo de diagnóstico e chegando a lugares desprovidos de recursos, de tecnologias de alto custo e profissionais qualificados.

Objetivo

Avaliar a acurácia da imagem de fundo de olho obtida por *Smartphone*, no rastreamento e diagnóstico precoce de RD em pacientes diabéticos.

Materiais e métodos

Estudo prospectivo, aberto, foram coletados dados de 116 pacientes diabéticos (231 olhos) do Ambulatório de triagem de Retinopatia Diabética do Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). Dos participantes do estudo, apenas 1 não possuía um dos olhos, todos os outros tiveram os 2 olhos examinados. Foram incluídos no estudo os dados de 99 pacientes (194 olhos). Dos dados coletados foram excluídos 37 olhos, desses, 33 olhos foram excluídos devido a perda de dados no sistema do HCFMRP-USP, 3 olhos foram excluídos devido a presença de catarata, que impossibilitou a visualização do fundo de olho, e 1 olho foi excluído por fotofobia do paciente.

Critérios de inclusão: Pacientes com diagnóstico de diabetes.

Critérios de exclusão: Presença de opacidade de meios, como catarata, presença de opacidade de córnea, pacientes que apresentem fotofobia ao exame.

Os pacientes do estudo foram convidados a participar em seu retorno ou encaminhamento médico ao ambulatório de retina, sendo submetidos a 2 tipos de avaliações: fotografia estereoscópica colorida de sete campos do fundo de olho (retinografia) utilizando um retinógrafo e imagens de vídeo do fundo de olho com a tecnologia baseada em *Smartphone*.

A fotografia estereoscópica colorida do fundo de olho foi obtida por retinógrafo padrão (Canon CR-2 Digital Non-Mydriatic Retinal Camera), por enfermeira treinada especificamente para o estudo e foi utilizada como padrão ouro na avaliação dos resultados (Figura 2).

No exame com o *Smartphone*, foram capturadas imagens de vídeo através do dispositivo baseado em *Smartphone* (figura 1), que consiste em um suporte de ferro onde em um lado é acoplado um aparelho *Smartphone* (no estudo foram utilizados um *Iphone 6* e um *Samsung Galaxy S8*) e do outro lado é acoplada uma lente de 20 D, o dispositivo conta também com um adaptador de ferro na parte inferior permitindo o seu uso em uma mesa de lâmpada de fenda, aproveitando o suporte da mesma para manter a cabeça do paciente imóvel, facilitando o manuseio do dispositivo e o ajuste de foco da câmera do *Smartphone* para obtenção de uma melhor imagem do fundo de olho. Com o paciente sentado, mantendo a cabeça apoiada no suporte da lâmpada de fenda, sob midríase farmacológica, utilizando a luz da câmera do próprio *Smartphone* e através da lente de 20 D foram obtidas as imagens do fundo de olho, e com o próprio software do *Smartphone* foram gravados os vídeos.

Figura 1 - Dispositivo baseado em *Smartphone* conectado a uma mesa de lâmpada de fenda



Os vídeos com a tecnologia baseada em *Smartphone* foram gravados por alunos de graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP, que receberam treinamento de oftalmologista experiente com duração de alguns minutos para apresentação do dispositivo e forma de manuseio além de acompanhamento na gravação dos primeiros 10 vídeos.

Durante a gravação dos vídeos, as salas permaneceram com as luzes acesas, os alunos solicitaram aos pacientes para olharem nos sentidos cima/baixo, esquerda/direita para capturar a imagem do pólo posterior nos 4 quadrantes de cada olho do paciente, a duração média dos primeiros vídeos foi de aproximadamente 3 minutos por olho, conforme as gravações foram avançando, e quando os pacientes foram colaborativos, os vídeos chegaram a ter duração de 50 segundos por olho.

Como os pacientes eram examinados previamente pelos médicos do Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, os mesmos, já apresentavam midríase farmacológica e, o único colírio que os alunos utilizaram nos pacientes durante o exame com o *Smartphone* foi o anestésico (Anestalcon®), para que o paciente tivesse maior conforto ao manter as pálpebras abertas e olhar para luz do *Smartphone*.

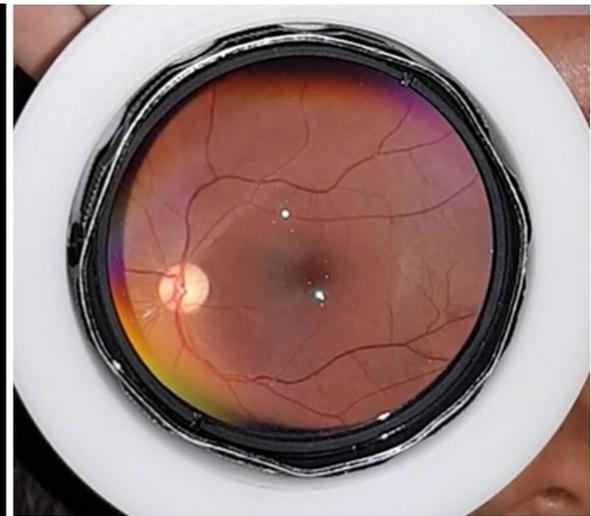
Para obtenção de uma imagem estática e pontual da retina, com o congelamento da imagem de vídeo, pode-se obter uma fotografia. (Figura 3)

Em casos onde o vídeo não apresentou boa qualidade, foi realizado um novo vídeo em seguida do primeiro para evitar o retorno do paciente ao serviço.

Figura 2- Retinografia obtida por retinógrafo padrão



Figura 3 - Fotografia obtida pelo congelamento da imagem de vídeo obtido pelo dispositivo baseado em *Smartphone*



Os dados obtidos de cada paciente foram carregados e armazenados por códigos para um serviço de armazenamento e sincronização de arquivos (Google Drive).

A análise dos dados foi realizada por dois especialistas distintos mascarados (FA e JR), que obtiveram acesso online aos vídeos do *Smartphone* e as retinografias de cada olho dos pacientes, separados por códigos, através do Google Drive. Os especialistas preencheram no momento de cada análise um formulário online criado para esse fim no Formulários Google (anexo 2), suas respostas foram de acordo com a presença de retinopatia diabética ou não e com relação a sua gravidade (0- Ausência de Retinopatia; 1- Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) mínima; 2- RDNP Leve; 3- RDNP Moderada; 4- RDNP Grave; 5- RDNP Muito grave; 6- Retinopatia diabética proliferativa (RDP) Sem sinais de alto risco; 7- RDP com sinais de alto risco; 8- RDP Avançada; 9- Não foi possível determinar) e também com relação a presença ou ausência de exsudatos duros maculares.

Uma tabela foi inserida ao final do formulário para referência na classificação dos achados nas análises (anexo 2).

A comparação da análise da fotografia obtida por retinógrafo padrão e do vídeo obtido por *Smartphone* foi em relação:

1. Possibilidade de detecção de retinopatia diabética: sensibilidade e especificidade do método
2. Possibilidade de graduação da retinopatia diabética: sensibilidade e especificidade do método;

Análise estatística

A sensibilidade e especificidade dos métodos foram calculadas baseando-se na percentagem de concordância de diagnósticos e discordância: falsos positivos e falsos negativos. Os cálculos foram realizados utilizando o programa de cálculo numérico GNU Octave.

Resultados

Noventa e nove pacientes diabéticos provenientes do ambulatório de Retina e Vítreo foram incluídos no estudo.

A Tabela 2 detalha os dados demográficos dos 99 participantes incluídos neste estudo, 59,6% são mulheres e 40,4% homens. Os participantes tinham idade média de $70,5 \pm 9,6$ anos. O gráfico de demonstração racial dos pacientes é composto por 73,7% brancos; 10,1% negros e 16,2% mulatos. 54,5% dos pacientes possuíam diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2 e 45,5% Diabetes Mellitus tipo 1.

Tabela 2. Dados demográficos dos participantes do estudo

DADOS DEMOGRÁFICOS	
Número de Pacientes	99
Homens	40 (40,4%)
Mulheres	59 (59,6%)
Idade Média (Média \pm Desvio Padrão)	$70,5 \pm 9,6$ anos
Raça	
- Brancos	73 (73,7%)
- Negros	10 (10,1%)
- Mulatos	16 (16,2%)
Número de pacientes com diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus Tipo 1	45 (45,5%)
Número de pacientes com diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus Tipo 2	54 (54,5%)

Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada por dois especialistas distintos mascarados (FA e JR), de acordo com o formulário (anexo 2) do estudo que incluía: análise quanto a presença de retinopatia diabética ou não e com relação a sua gravidade (0- Ausência de Retinopatia; 1- Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) mínima; 2- RDNP Leve; 3- RDNP Moderada; 4- RDNP Grave; 5- RDNP Muito grave; 6- Retinopatia diabética proliferativa (RDP) Sem sinais de alto risco; 7- RDP com sinais de alto risco; 8- RDP Avançada; 9- Não foi possível determinar) e também com relação a presença ou ausência de exsudatos duros maculares.

Presença ou ausência de RD

Em relação à presença ou ausência da RD, a concordância interobservador das imagens do

dispositivo baseado em *Smartphone* foi de: 88,6% com Kappa de: 0.75, e do padrão ouro, a retinografia, a concordância foi de: 90,48%, com Kappa de: 0.81. Intraobservador 1: análise do dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com o padrão ouro obteve a concordância de: 82,63%; Kappa: 0.64; Sensibilidade: 66,67% (intervalo de confiança - IC: 59,96% - 73,37%); Especificidade: 95,28% (IC: 92,27% - 98,30%); Acurácia: 82,63%; Valor preditivo positivo: 91,80%; Valor preditivo negativo: 78,29%. Intraobservador 2: dispositivo baseado em *Smartphone* comparado com o padrão ouro: concordância: 79,69%; Kappa: 0.60; Sensibilidade: 71,29% (IC: 64,89%-77,69%); Especificidade: 89,01% (IC: 84,59% - 93,43%); Acurácia: 79,69%; Valor preditivo positivo: 87,80%; Valor preditivo negativo: 73,64%.

Retinopatia diabética proliferativa e retinopatia diabética não proliferativa

Quanto à classificação entre retinopatia diabética proliferativa e retinopatia diabética não proliferativa a concordância interobservador das imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* foi de: 94,83%, com Kappa de: 0.89, e nas imagens do padrão ouro a concordância interobservador foi de: 92,50%, com Kappa de: 0,83. Intraobservador 1: análise do dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro: concordância: 89,47%; Kappa: 0.78; Sensibilidade: 93,94% (IC: 97,74% - 100,13%); Especificidade: 83,33% (IC: 73,66% - 93,01%); Acurácia: 89,47%; Valor preditivo positivo: 88,57%; Valor preditivo negativo: 90,91%. Intraobservador 2: análise do dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro: Concordância: 90,72%; Kappa: 0.81; Sensibilidade: 94,44% (IC: 88,83% - 100,06%); Especificidade: 85,71% (IC: 77,14% - 94,29%); Acurácia: 90,62%; Valor preditivo positivo: 89,47%; Valor preditivo negativo: 92,31%.

Grau de classificação da RD

Em relação ao grau de classificação da retinopatia diabética, quando os especialistas diferiram em apenas 1 grau, o grau mais severo foi atribuído, nesse caso a concordância interobservador nas imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* foi de: 83,94%, e Kappa: 0.76; nas imagens do padrão ouro a concordância interobservador foi de: 90,67%, e Kappa: 0.87. Intraobservador 1: concordância das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro: 86,01% e kappa: 0.77.

Intraobservador 2: concordância das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com o padrão ouro: 87,56% e Kappa: 0.82.

Considerando a divergência entre os especialistas em até 2 graus, a comparação interobservador das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* foi de: 93,78% e Kappa: 0.90. E a comparação interobservador das imagens obtidas pelo padrão ouro foi de: 94,30%, e Kappa: 0.92. Intraobservador 1: concordância das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro foi de: 97,93%, e Kappa: 0.97. Intraobservador 2: concordância das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro: 97,41%, e Kappa: 0.96.

Exsudatos duros maculares

Considerando a presença ou ausência de exsudatos duros maculares, a concordância interobservador nas imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* foi de: 94,79%, e Kappa: 0.71; A concordância interobservador nas imagens do padrão ouro foi de: 93,23% e Kappa: 0.71. Intraobservador 1: a concordância das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro foi de: 93,19% e Kappa: 0.69; Sensibilidade: 58,62% (IC: 51,64% - 64,61%); Especificidade: 99,38% (IC: 98,27% - 100,49%); Acurácia: 93,19%. Intraobservador 2: concordância das imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* em comparação com as imagens do padrão ouro foi de: 91,19% e Kappa: 0.54; Sensibilidade: 57,14% (IC: 50,16 % - 64,12%); Especificidade: 95,35% (IC: 92,38% - 98,32%); Acurácia: 91,19%.

Análise do dispositivo baseado em Smartphone x padrão ouro

Para obtenção de uma análise final entre os dois métodos, os dados dos dois especialistas foram unidos, onde os especialistas entraram em consenso em suas análises tanto no dispositivo baseado em *Smartphone* como nas retinografias, o dado foi mantido, onde não houve consenso, uma terceira especialista mascarada (FC) avaliou e atribuiu a análise final dos dois métodos. Com essa análise, o número de olhos inclusos caiu para 182, pois a terceira especialista classificou 12 olhos que não estavam em consenso entre os primeiros especialistas como: “não foi possível classificar”, e foram excluídos da análise final. Sendo assim, levando em consideração o resultado do consenso obtido:

Em relação à presença ou ausência da RD, a concordância final entre as imagens dos dois métodos, do dispositivo baseado em *Smartphone* e da retinografia, que é o padrão ouro, foi de: 84,07%, com Kappa de: 0.67; Sensibilidade: 71,0% (intervalo de confiança - IC: 65,05% - 78,16%); Especificidade: 94,06% (intervalo de confiança - IC: 90,63% - 97,49%); Acurácia: 84,07%; Valor preditivo positivo: 90,62%; Valor preditivo negativo: 80,51%.

Quanto à classificação entre retinopatia diabética proliferativa e retinopatia diabética não proliferativa a concordância final entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e as imagens da retinografia foi de: 90,00%; com Kappa de: 0.78; Sensibilidade: 86,96%; (intervalo de confiança - IC: 79,07% - 94,85%); Especificidade: 91,49% (intervalo de confiança - IC: 84,95% - 98,03%); Acurácia: 90,00%; Valor preditivo positivo: 83,33%; Valor preditivo negativo: 93,48%.

Em relação ao grau de classificação da RD, para obtenção de um resultado final, quando os especialistas diferiram em apenas 1 grau, o grau mais severo foi atribuído, quando diferiram acima de até 2 graus uma terceira especialista (FC) realizou a análise e atribuiu o grau final, sendo assim, a concordância entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e as imagens da retinografia foi de: 69,23% com Kappa de: 0.52.

A tabela 3 mostra a frequência de diagnósticos comparando o grau de retinopatia conforme determinado pelo dispositivo baseado em *Smartphone* e pelo o padrão ouro.

TABELA 3- Tabela de relação das frequências de diagnósticos por retinografia e smartphone

		Grau de Retinopatia diabética (Retinografia)									TOTAL
		Ausência	RDNP	RDNP	RDNP	RDNP	RDNP	RDP sem	RDP com	RDP	
		de RD	mínima	leve	moderada	grave	muito grave	sinais de auto risco	sinais de auto risco	avançada	
Grau de Retinopatia diabética (Dispositivo Smartphone)	Ausência de RD	84	16	14	2	0	0	0	0	0	116
	RDNP mínima	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3
	RDNP leve	3	0	11	2	1	0	2	0	0	19
	RDNP moderada	1	0	3	7	2	0	1	0	0	14
	RDNP grave	0	0	0	0	4	0	0	1	0	5
	RDNP muito grave	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	RDP sem sinais de auto risco	0	0	0	1	0	0	16	0	0	17
	RDP com sinais de auto risco	0	0	0	0	0	0	2	2	1	5
	RDP avançada	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	TOTAL	89	16	30	12	7	0	21	4	3	182

RD: Retinopatia diabética; RDNP: Retinopatia diabética não proliferativa; RDP: Retinopatia diabética proliferativa.

Considerando a presença ou ausência de exsudatos duros maculares, a concordância entre as imagens do dispositivo baseado em *Smartphone* e as imagens da retinografia foi de: 84,07%, com Kappa de: 0.67; Sensibilidade: 71,60% (intervalo de confiança - IC: 65,05% - 78,16%); Especificidade: 94,06% (intervalo de confiança - IC: 90,63% - 97,49%); Acurácia: 84,07%; Valor preditivo positivo: 90,62%; Valor preditivo negativo: 80,51%.

A tabela 4 mostra a sensibilidade e especificidade comparando o dispositivo baseado em *Smartphone* e a retinografia para os graus de retinopatia diabética.

TABELA 4. Sensibilidade e Especificidade da comparação do grau de RD entre o dispositivo baseado em Smartphone e o padrão ouro

	Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)
Ausente	0.94 (0.87-0.98)	0.66 (0.55-0.75)
RDNP mínima	0.00 (0.01-0.24)	0.98 (0.94-1.00)
RDNP leve	0.37 (0.21-0.56)	0.95 (0.90-0.98)
RDNP moderada	0.58 (0.29-0.84)	0.96 (0.91-0.98)
RDNP grave	0.57 (0.20-0.89)	0.99 (0.96-1.00)
RDNP muito grave	*	0.99 (0.97-1.00)
RDP sem sinais de auto risco	0.76 (0.52-0.91)	0.99 (0.96-1.00)
RDP com sinais de auto risco	0.50 (0.09-0.92)	0.98 (0.95-1.00)
RDP avançada	0.67 (0.13-1.00)	1.00 (0.97-1.00)

*Não houve diagnóstico de RDNP muito grave pelo padrão ouro, sendo assim, não há cálculo para sensibilidade

RD: Retinopatia diabética; IC: intervalo de confiança; RDNP: Retinopatia diabética não proliferativa; RDP: Retinopatia diabética proliferativa.

Discussão

Nesse trabalho, conseguimos constatar que o dispositivo baseado em *Smartphone* apresentou resultados satisfatórios quando comparado com o padrão de referência para diagnóstico de RD em pacientes diabéticos, a retinografia. As imagens obtidas pelo dispositivo demonstraram boa concordância com as imagens do padrão ouro, e boa acurácia.

O dispositivo baseado em *Smartphone* relatado no estudo, além de possuir um baixo custo, também conta com um suporte de ferro que permite o seu encaixe em mesas de lâmpada de fenda, facilitando assim que o paciente possa manter a cabeça imóvel e favoreça o exame. O local onde é inserido o *Smartphone* é ajustável para diversos tipos e marcas do aparelho, propiciando o uso por diversos profissionais e suas diferentes marcas e tamanhos de *Smartphone*.

Retinógrafos portáteis tem mostrado altos níveis de concordância com a retinografia digital para detecção e rastreamento da RD [18], contudo possuem um valor mais elevado em comparação com o dispositivo baseado em *Smartphone* relatado nesse presente estudo. Russo et al [17] compararam com a biomicroscopia, um dispositivo (D-EYE) que cobre a câmera do *Smartphone* e com a luz de LED do próprio dispositivo transforma o *Smartphone* em um retinógrafo portátil, encontraram nesse estudo uma concordância substancial entre os métodos, sensibilidade e especificidade para detectar RD: 0.89 e 1.0 para RD proliferativa, e 0.89 e 1.0 para detectar edema de mácula. Indo além, Toy et al [16], avaliaram a fotografia obtida por um dispositivo baseado em *Smartphone* (Paxos Scope), anexo a uma lente de 20D, em comparação com o exame clínico, e encontraram boa concordância onde a sensibilidade foi de 91% e a especificidade 99% para a detecção de RD, nesse mesmo estudo os autores recomendam que seria interessante comparar um dispositivo baseado em *Smartphone* com a retinografia que é o padrão ouro para diagnóstico de RD, assim como foi feito nesse trabalho. No presente estudo encontramos o valor de sensibilidade e especificidade 0.76 e 0.99 para detecção de RD proliferativa, e sensibilidade e especificidade 0.72 e 0.94 para detectar edema de mácula. A melhor explicação para os menores valores de sensibilidade e especificidade no presente estudo seria a realização da documentação do fundo de olho por profissionais da saúde que não eram afeitos a fotografia de fundo de olho. As imagens que obtivemos nesse estudo foram capturadas por alunos de graduação de medicina que tiveram um treinamento limitado, e as imagens da retinografia foram capturadas por enfermeira sem experiência que também teve um treinamento limitado. No entanto, nossos resultados mostraram, em consonância com os demais estudos da literatura (Russo e Toy), dois aspectos importantes do rastreamento da retinopatia diabética por

Smartphone: a especificidade é sempre maior que a sensibilidade e que a sensibilidade é sempre maior para a detecção da fase proliferativa da doença, onde os achados são mais floridos e evidentes, quando comparados com as fases iniciais onde pode haver apenas microaneurismas e microhemorragias.

Esse estudo apresentou algumas limitações: as imagens obtidas pelo dispositivo baseado em *Smartphone* foram realizadas por estudantes de graduação de medicina que tiveram um treinamento limitado, bem como as imagens do retinógrafo foram obtidas por enfermeira sem experiência que também teve treinamento limitado. Os resultados poderiam ter sido melhores se realizados por clínicos experientes ou se realizados com um tempo maior de treinamento, seria interessante desenvolver um treinamento mais detalhado e analisar os resultados, já que o dispositivo poderia ser utilizado em locais com poucos recursos onde há uma carência de especialistas em retina, e os profissionais muitas vezes não possuem experiência com exames de fundo de olho. O intuito de realizar os exames com profissionais inexperientes foi de simular condições de Unidades Básicas de Saúde, onde médicos de família e enfermeiras não afeitas a técnica de retinografia seriam aqueles que realizariam os exames de fundo de olho.

Outra dificuldade foi o tamanho dos vídeos, que tinham em média um tamanho de 300 MB (megabytes) cada um, totalizando 32 GB (gigabytes) de vídeos, em lugares onde a Internet não é muito boa e a quantidade de vídeos é grande, o acesso online aos vídeos se torna bem lento.

O tempo de duração do exame nos primeiros vídeos gravados foi maior, cerca de aproximadamente 3 minutos por olho, o que pode incomodar alguns pacientes, mas o tempo foi ajustado conforme o avanço das gravações, chegando a aproximadamente 50 segundos de gravação por olho.

Conclusão

O dispositivo baseado em *Smartphone* poderá favorecer o diagnóstico precoce da RD, com a vantagem da portabilidade, fácil manuseio, baixo custo e também com a facilidade de carregar as imagens de fundo de olho obtidas pelo *Smartphone* diretamente do aparelho para um serviço de armazenamento e sincronização de arquivos online, ou até mesmo para um aplicativo, onde os profissionais qualificados cadastrados terão acesso podendo diagnosticar à distância pacientes com RD e referenciá-los para uma consulta e acompanhamento com especialista, principalmente em locais que carecem de recursos e profissionais capacitados.

Futuros estudos são necessários para validar a implementação de um programa de rastreamento de RD por teleoftalmologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

O dispositivo baseado em *Smartphone* mostrou uma acurácia considerável na detecção de RD, tornando-o uma ferramenta promissora no rastreamento e diagnóstico precoce de RD em pacientes diabéticos.

Referências:

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org> Acesso em Julho, 2017.
- [2] Klein R, Klein BEK. Epidemiology of eye disease in diabetes. In: Flynn Jr HW, Smiddy WE, editors. Diabetes and ocular Disease: past, present, and future therapies. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 2000; 19-61.
- [3] CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. As condições de Saúde Ocular no Brasil, 1ª ed-2015. Disponível em: http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/Condicoes_saude_ocular_IV.pdf . Acesso em Julho de 2017.
- [4] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo, SP: A.C. Farmacêutica, 2016.
- [5] WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Universal eye health: a global action plan 2014-2019. Disponível em: http://www.who.int/blindness/AP2014_19_English.pdf?ua=1. Acesso em julho de 2017.
- [6] FONG, S; ALELLO, LP; GARDNER, TW; KING, GL; ET AL. Diabetic retinopathy. Diabetes Care; 2003; 26(s1): s99-102.
- [7] Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98: 786-806.
- [8] WHO. WORLD HEALTH ORGAIZATION. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth 2009. Disponível em: http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf. Acesso em: julho de 2017
- [9] Shi, L., Wu, H., Dong, J., Jiang, K., Lu, X., & Shi, J. (2015). Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. The British Journal of Ophthalmology, 99(6), 823–831. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305631>
- [10] Hong SC. 3D printable retinal imaging adapter for smartphones could go global. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(10):1831-1833
- [11] Lord RK, Shah VA, San Filippo AN, Krishna R. Ophthalmology. Novel uses of smartphones in ophthalmology. 2010 Jun; 117(6):1274-1274.e3.
- [12] Bastawrous A. Smartphone funduscopy. Ophthalmology. 2012;119(2):433-433e2.

- [13] Ryan ME, Rajalakshmi R, Prathiba V, et al. Comparison Among Methods of Retinopathy Assessment (CAMRA) Study: smartphone, nonmydriatic, and mydriatic photography. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2038-2043
- [14] Myung D, Jais A, He L, et al. 3D printed smartphone indirect lens adapter for rapid, high quality retinal imaging. *J Mobile Tech Med*. 2014;3(1):9-15.
- [15] Pérez GM, Swart W, Munyenyembe JK, Saranchuk P. Barriers to pilot mobile teleophthalmology in a rural hospital in Southern Malawi. *Pan African Med J*. 2014;19:136
- [16] Toy BC, Myung DJ, He L, et al. Smartphone-based dilated fundus photography and near visual acuity testing as inexpensive screening tools to detect referral warranted diabetic eye disease. *Retina*. 2016;36(5):1000–1008
- [17] Russo A, Morescalchi F, Costagliola C, Delcassi L, Semeraro F. Comparison of smartphone ophthalmoscopy with slit-lamp biomicroscopy for grading diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015 Feb;159(2):360-4.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.008. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25447109.
- [18] Hilgert Gabriel Rebello, Trevizan Eduardo, Souza Juliano Mendes de. Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética. *Rev. bras.oftalmol.* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 30]; 78(5): 321-326. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802019000500321&lng=en. Epub Nov 04, 2019. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20190153>.

Anexos

(Anexo 1)

Eficácia da fotografia de retina obtida por dispositivo baseado em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) para participar em um projeto de pesquisa chamado EFICÁCIA DA FOTOGRAFIA DE RETINA OBTIDA POR DISPOSITIVO BASEADO EM *SMARTPHONE* NO RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO PRECOCE DA RETINOPATIA DIABÉTICA. Este estudo vem sendo realizado por pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, o mesmo irá avaliar o desempenho e eficácia da fotografia da retina obtida com o uso de um celular *Smartphone* e um dispositivo com lentes de aumento para identificar a presença de retinopatia diabética e a necessidade de encaminhamento para um médico oftalmologista. O aparelho normalmente utilizado para tirar fotografia da retina (Retinógrafo), que serve para o diagnóstico da Retinopatia Diabética tem um alto custo, e é de difícil locomoção, logo, o dispositivo utilizado na pesquisa é de baixo custo, portátil e de fácil manuseio, podendo chegar a lugares que não tem aparelhos de alto custo, facilitar o acesso das pessoas ao exame de retina ajudando assim a evitar as complicações da doença nos olhos. Retinopatia diabética é uma complicação do diabetes não controlado que atinge os olhos, mais especificamente a retina, é uma doença silenciosa que pode surgir sem que a pessoa note diferença em sua visão, faz com que os vasos sanguíneos da retina sejam danificados, sendo uma das principais causas da perda de visão e cegueira. A prevenção da retinopatia diabética é feita com o controle da diabetes. Os tratamentos para essa doença consistem em um recurso chamado fotocoagulação por raio laser, onde pequenas regiões da retina são cauterizadas para impedir hemorragias, e casos mais graves podem precisar de um procedimento cirúrgico chamado vitrectomia que remove o sangue de hemorragia dos olhos. Na maioria dos casos de retinopatia diabética é possível evitar complicações e que a visão seja perdida, e a fotografia de fundo de olho permite que a doença seja diagnosticada precocemente para início do tratamento. Para esse estudo serão realizadas duas fotografias e imagens da retina de cada um dos seus olhos, será aplicado um colírio que dilata a pupila e um colírio anestésico para diminuir o desconforto que a luz da câmera do celular possa causar em seus olhos, uma fotografia com vídeo será realizada utilizando um celular *Smartphone* e outra utilizando um Retinógrafo (aparelho que registra imagem da retina). Estas fotografias serão realizadas no Ambulatório de

Retina do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, com retinógrafo será realizada por um técnico treinado e com o celular *Smartphone* será realizada por alunos treinados da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP-USP. Caso as imagens não fiquem de boa qualidade, podem ser necessárias novas imagens. As fotografias serão avaliadas por um oftalmologista. Sua participação nesta pesquisa será em permitir que sejam capturadas as imagens e fotografias dos seus olhos. Além disso, o médico registrará o resultado dos seus exames mais recentes em seu prontuário. Este estudo não implica em nenhum risco grave para sua saúde, sendo mínimo os riscos e desconfortos que estará submetido ao participar dessa pesquisa. O colírio usado para dilatar a pupila, pode deixar sua visão borrada por algumas horas, pode causar ardor na hora da aplicação e também existe o risco de desenvolver alergia passageira no olho com o uso do colírio. Durante a realização das fotos, a luz da fotografia pode provocar desconforto temporário. O processo de avaliação e obtenção das fotos pode demorar entre 20 e 40 minutos, mas preferencialmente realizaremos as fotos enquanto você aguarda o atendimento médico, para a realização das fotos com retinógrafo será preciso cerca de 10 a 15 minutos, para realização das fotos com o celular cerca de 5 a 15 minutos. Há benefícios potenciais neste estudo. Primeiramente se for identificada a presença de retinopatia em seus olhos, você será encaminhado ao tratamento com maior ou menor urgência dependendo do resultado obtido. O diagnóstico e tratamento da retinopatia reduz o número de pessoas com perda visual em consequência da diabetes. Cabe ressaltar que as pessoas portadoras de diabetes são encaminhadas rotineiramente ao oftalmologista. Em segundo lugar o aumento dos conhecimentos a respeito do processo de rastreamento da retinopatia poderá beneficiar outras pessoas com diabetes, fazendo com que aquelas que possuem a doença mais avançada sejam encaminhadas mais rapidamente ao tratamento, diminuindo a chance de perda de visão. Em terceiro lugar esse dispositivo tem potencial para ser uma ferramenta portátil de baixo custo que pode chegar a lugares e pessoas que não tem acesso ao exame de retina nem a um oftalmologista. Você pode se recusar a participar desta pesquisa, mas havendo o seu consentimento em participar, será respeitada a sua decisão de desistir da participação, no momento que desejar, mesmo que já tenha iniciado. Sua recusa ou desistência na participação da pesquisa não irá interferir nas suas atividades neste serviço. Aos participantes será assegurada a garantia de assistência integral e imediata em qualquer etapa do estudo. As dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, identificado abaixo. Caso você, participante, sofra algum dano decorrente dessa pesquisa, os pesquisadores garantem indenizá-lo por todo e qualquer gasto ou prejuízo. Não é previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, assim como não é previsto nenhum custo para o participante. Caso aceite participar, assumimos o compromisso de manter segredo sobre

sua identidade. Os dados serão guardados na Faculdade de Medicina por 5 anos. Este protocolo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. O CEP tem a finalidade de proteger as pessoas que participam da pesquisa e preservar seus direitos. Assim, se for necessário, entre em contato com o CEP do Hospital das clínicas (contato e endereço ao final da folha). Este documento será elaborado em 2 vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores. Eu, _____, paciente do Ambulatório _____, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do método que será utilizado. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar. Fui igualmente informado da garantia de receber resposta a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, da liberdade de tirar meu consentimento, a qualquer momento, e da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa.

Nome do participante

Assinatura do participante

Local/Data

Nome do pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Local/Data

Pesquisador responsável: Jéssica Deponti Gobbi. Celular: 19 99716 5858, FMRP-USP, email: jessi_gobbi@hotmail.com

Pesquisador colaborador: Prof Dr Rodrigo Jorge, FMRP-USP, email: rjorge@fmrp.usp.br

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Telefone: 16 3602-2228 / email: cep@hcrp.usp.br
Endereço: Campus Universitário s/n - Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP, horário de atendimento: das 08h às 17 horas de segunda a sexta feira.

(Anexo 2)

Formulário para preenchimento pelo especialista

Projeto: Eficácia da fotografia de retina baseada em *Smartphone* no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética

Pesquisadores Responsáveis:

Prof. Dr. Rodrigo Jorge - Oftalmologia HC-FMRP-USP
retinausp@gmail.com

Jéssica Deponti Gobbi - Mestranda HC-FMRP-USP
jessi_gobbi@hotmail.com

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO VÍDEO ANALISADO: _____

ESPECIALISTA RESPONSÁVEL PELA ANÁLISE E PREENCHIMENTO DESTE DOCUMENTO:

NOME: _____ CRM: _____

Email:

Pergunta 1: Existe retinopatia diabética identificável nestas imagens?

OD: () SIM () NÃO

OE: () SIM () NÃO

Pergunta 2: Em caso afirmativo, classifique entre as opções abaixo:

OD:

- () Retinopatia Não Proliferativa
- () Retinopatia Proliferativa
- () Não foi possível classificar

OE:

- () Retinopatia Não Proliferativa
- () Retinopatia Proliferativa
- () Não foi possível classificar

Pergunta 3: Classifique os achados encontrados escolhendo uma das gradações dentre disponíveis abaixo (para referência, consulte a tabela 1).

OD:

- 0- Ausência de Retinopatia
- 1- RDNP Mínima
- 2- RDNP Leve
- 3- RDNP Moderada
- 4- RDNP Grave
- 5- RDNP Muito Grave
- 6- RDP (sem sinais de alto risco)
- 7- RDP (com sinais de alto risco)
- 8- RDP Avançada
- Não foi possível determinar

OE:

- 0- Ausência de Retinopatia
- 1- RDNP Mínima
- 2- RDNP Leve
- 3- RDNP Moderada
- 4- RDNP Grave
- 5- RDNP Muito Grave
- 6- RDP (sem sinais de alto risco)
- 7- RDP (com sinais de alto risco)
- 8- RDP Avançada
- Não foi possível determinar

Pergunta 4: Você identifica exsudatos duros maculares?

OD: SIM NÃO

OE: SIM NÃO

CONSULTE A TABELA 1 NA PÁGINA SEGUINTE
PARA REFERÊNCIA NA CLASSIFICAÇÃO

Tabela 1 - Classificação Internacional Clínica para a Retinopatia Diabética

Classificação	Achados
<u>Ausência de Retinopatia</u>	Sem anormalidades.
<u>RDNP Mínima</u>	Sem lesões além de microaneurismas.
<u>RDNP Leve</u>	Microaneurismas com presença de hemorragia retiniana, exsudato duro.
<u>RDNP Moderada</u>	Achados da RDNP leve, presença de manchas algodonosas e/ou anormalidades microvasculares intrarretinianas.
<u>RDNP Grave</u>	Presença de uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none">- microaneurismas com veias em rosário, e/ou- hemorragias e/ou microaneurismas; ≥ foto padrão 2A em 4 quadrantes, ou- veias em rosário em 2 ou mais quadrantes, ou- anormalidades intrarretinianas moderadas (foto padrão 8A em um ou mais quadrantes).
<u>RDNP Muito Grave</u>	Duas ou mais características descritas na RDNP grave.
<u>RDP (sem sinais de alto risco)</u>	Neovasos e/ou proliferações fibrosas ou pré-retinianas; e/ou hemorragia vítrea.
<u>RDP (com sinais de alto risco)</u>	<ul style="list-style-type: none">- Proliferação neovascular do disco óptico (PNDO) ≥ foto padrão 10A; ou- PNDO menos extenso, se houver hemorragia vítrea ou pré-retiniana, ou- Neovasos em outro local ≥ ½ área disco, se houver hemorragia vítrea ou pré-retiniana.
<u>RDP Avançada</u>	<ul style="list-style-type: none">- Hemorragia vítrea extensa impedindo a classificação, descolamento de retina envolvendo a mácula, ou- Phthisis bulbi (atrofia do globo ocular), ou- Enucleação secundária a complicação da RD.

Abreviações: RD - Retinopatia Diabética; RDNP - Retinopatia Diabética Não Proliferativa, RDP - Retinopatia Diabética Proliferativa



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia da fotografia de retina baseada em Smartphone no rastreamento e diagnóstico precoce de Retinopatia Diabética

Pesquisador: JESSICA DEPONTI GOBBI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79643417.0.0000.5440

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.462.569

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Retinopatia diabética (RD) é uma complicação crônica e progressiva relacionada ao Diabetes Mellitus (DM), que acomete e danifica a retina, sendo considerada a principal causa de cegueira não curável em adultos. A fotografia de retina obtida por retinógrafo padrão é um método utilizado para o diagnóstico da RD considerado padrão ouro. Entretanto é um método oneroso, sua implementação é logisticamente dificultosa e requer

clínicos experientes. Com o avanço tecnológico, os Smartphones estão se tornando cada dia mais confiáveis e acessíveis. Combinado com o uso de adaptadores e lentes, o Smartphone é capaz de permitir a visualização periférica de fundo de olho, possibilitando a fotografia da retina através da captura da imagem pelo próprio aparelho, tornando-se uma potencial alternativa de baixo custo no rastreamento e diagnóstico precoce da RD, ampliando a sua utilização em teleoftalmologia. O presente estudo propõe avaliar a eficácia da imagem e fotografia obtida por um dispositivo baseado em smartphone no rastreamento e diagnóstico precoce de RD em pacientes diabéticos. Para isso, cerca de 200 pacientes diabéticos serão recrutados e submetidos a exame oftalmológico para rastreio de RD. Ao exame será capturada uma fotografia de fundo de olho com o uso do dispositivo baseado em Smartphone e uma fotografia com a tecnologia padrão ouro através de retinógrafo que será utilizada como referência na avaliação dos resultados. Ambas formas de documentação serão avaliadas por especialista, segundo a acurácia com relação a presença de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.462.569

retinopatia diabética ou não e também com relação a sua gravidade.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da fotografia de fundo de olho obtida por smartphone em um sistema de telemedicina, no rastreamento e diagnóstico precoce de RD em pacientes diabéticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este estudo não implica em nenhum risco conhecido para saúde do paciente/participante, apenas a disponibilidade de tempo para a realização das fotos.

Benefícios: O dispositivo baseado em smartphone poderá favorecer o diagnóstico precoce da RD, com a vantagem da portabilidade, fácil manuseio, baixo custo e também com a facilidade de carregar as fotografias de fundo de olho obtidas pelo smartphone diretamente do aparelho para um aplicativo, onde os profissionais qualificados cadastrados terão acesso podendo diagnosticar à distância pacientes com RD e referenciá-los para uma consulta e acompanhamento. Acreditamos que o presente estudo tem potencial para propiciar avanços no cuidado ao olho diabético, com segurança e efetividade, como auxílio para evitar a progressão das possíveis complicações da RD, simplificando o processo de diagnóstico e chegando a lugares desprovidos de recursos, de tecnologias de alto custo e profissionais qualificados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Estudo prospectivo, aberto, que incluirá 200 pacientes diabéticos do Ambulatório de triagem de Retinopatia Diabética do HCFMRP-USP. Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de diabetes, adultos, a partir 18 anos. Critérios de exclusão: Presença de opacidade de meios, Presença de opacidade de córnea, pacientes que apresentarem fotofobia ao exame. Os pacientes serão submetidos a 2 tipos de avaliações: fotografia estereoscópica colorida de sete campos do fundo de olho utilizando-se retinógrafo (fotografia estereoscópica colorida de sete campos) e outra fotografia com a tecnologia baseada em smartphone. A fotografia estereoscópica colorida de sete campos do fundo de olho será obtida por retinógrafo padrão (Retinógrafo Topcon- TRC Retinal Camera, 50 DX), por tecnólogo treinado e será utilizada como padrão ouro na avaliação dos resultados. Para captura da fotografia com tecnologia baseada em smartphone será utilizado um smartphone (marca Iphone 6), com uma câmera de boa resolução e um adaptador (Figura1) para o smartphone com uma lente de 20D, um vídeo será gravado por alunos estudantes de medicina devidamente treinados da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP-USP, para obtenção de uma melhor imagem da retina, com o congelamento da imagem de vídeo, a fotografia

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.462.569

será obtida. O aplicativo para smartphone Ullman indirect (Michael Ullman - aplicativo que controla o foco, a exposição e a intensidade da luz para capturar fotos e vídeos de fundo de olho de alta qualidade) será usado para ajudar na captura e gravação das imagens, sendo os dados dos paciente armazenados por códigos. Ambas formas de documentação serão avaliadas por especialista (RJ), segundo a acurácia com relação a presença de retinopatia diabética ou não e também com relação a sua gravidade. Os dados obtidos na avaliação da fotografia obtida por retinógrafo padrão e no filme obtido por smartphone serão comparados em relação: 1. Possibilidade de detecção de retinopatia diabética: sensibilidade e especificidade do método 2. Possibilidade de gravação da retinopatia diabética: sensibilidade e especificidade do método. Critério de Inclusão:

pacientes com diagnóstico de diabetes, adultos, a partir 18 anos com Termo de consentimento livre e esclarecido por escrito devidamente assinado (TCLE).

Critério de Exclusão:

Presença de opacidade de meios, Presença de opacidade de córnea, pacientes que apresentarem fotofobia ao exame.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2 modificado 28/11/2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 Modificado 28/11/2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.462.569

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1017146.pdf	13/12/2017 23:07:08		Aceito
Outros	carta_respota_pendencias_cep.docx	13/12/2017 23:02:40	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projertord_modificado.docx	13/12/2017 22:58:14	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento_modificado.docx	13/12/2017 22:57:29	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
Orçamento	estimativa_custo_projeto.docx	06/11/2017 19:36:24	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura_orcamento.jpg	06/11/2017 14:40:26	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projertord.docx	26/10/2017 23:24:53	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.docx	26/10/2017 23:21:48	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	26/10/2017 23:19:38	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito
Folha de Rosto	scan.pdf	26/10/2017 23:14:59	JESSICA DEPONTI GOBBI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 09 de Janeiro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br