



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Lidiane Ribeiro Santos

**IDENTIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA
POR APRENDIZADO DE MÁQUINA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientadora: Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

**Botucatu
2020**

Lidiane Ribeiro Santos

**IDENTIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA
POR APRENDIZADO DE MÁQUINA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientadora: Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Lidiane Ribeiro.

Identificação da retinopatia diabética por aprendizado de máquina / Lidiane Ribeiro Santos. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Capes: 40101177

1. Retinopatia diabética. 2. Diabetes mellitus - Complicações e sequelas. 3. Redes neurais (Neurobiologia)

Palavras-chave: Aprendizado de máquina; Reconhecimento de padrões; Redes neurais; Retinopatia diabética.

Dedicatórias

Dedico esse trabalho aos meus pais, Carlaile e Lenice, e a minha irmã, Lívia, por seu amor incondicional e por não pouparem esforços para que eu pudesse chegar até aqui, sempre me incentivando e apoiando.

Aos meus amigos que estiveram junto comigo em tantas caminhadas e que acreditaram nos meus sonhos por mais difíceis que eles parecessem.

Aos médicos oftalmologistas que se empenham em sempre melhorar o modo como o outro vê o mundo.

Agradecimentos

O título de mestre é uma conquista ímpar na vida acadêmica. Durante esse processos, inúmeras pessoas contribuíram para o desenvolvimento desta pesquisa.

À **Deus** por iluminar os meus caminhos e me guiar até aqui.

À **Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge**, pelas oportunidades oferecidas e pelos ensinamentos, desde a residência médica, passando pelo fellow e atualmente no mestrado.

Ao **Dr. João Papa e seus orientandos**, por acreditarem nessa pesquisa e viabilizarem a execução da parte tecnológica, além de toda a paciência para nos fazer entender assuntos complexos de engenharia que fogem da nossa alçada.

A todos os residentes da Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, que tanto me ensinaram e me ajudaram.

A todos os funcionários da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A todos os funcionários da Biblioteca e da Sessão técnica da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial à **Márcia Fonseca Piagentini Cruz** por toda a atenção.

O agradecimento mais importante eu faço a todos os pacientes. É por eles que a cada dia tentamos ser melhores pessoas e profissionais.

O essencial é invisível aos olhos
Antoine de Saint-Exupéry

Resumo

SANTOS LR. Identificação da retinopatia diabética por aprendizado de máquina. [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introdução: A retinopatia diabética (RD) é uma grave complicação do diabetes mellitus e uma das principais causas de cegueira irreversível no mundo. O exame fundoscópico e a retinografia, constituem o método diagnóstico padrão para identificação da doença. No entanto, este processo é demorado e depende da avaliação do especialista, o que limita a eficiência do tratamento. Os modelos de inteligência artificial para detecção automática de doenças pelo aprendizado de máquinas podem ser alternativas mais ágeis para a triagem de RD. Dentre elas estão o *Optimum-Path Forest* (OPF), que apresenta eficiência e baixo custo operacional e o *Restricted Boltzmann Machine* (RBM), que auxilia no reconhecimento de imagens e possibilita a diminuição da carga computacional. **Objetivos:** Determinar a acurácia, sensibilidade e especificidade dos modelos de aprendizado de máquina (OPF e RBM) na identificação da retinopatia diabética. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes maiores de 18 anos e suspeita de RD, submetidos a exame oftalmológico e retinografia. As imagens da retina foram avaliadas por um especialista e classificadas pelos modelos OPF e RBM. As retinografias foram separadas em quatro classes (sem RD, RD leve, moderada/grave e proliferativa). Após a fase de treinamento do sistema para reconhecimento dos padrões de retinopatia e normalidade, os modelos RBM e OPF extraíram 500 e 1000 características das imagens para classificação da doença. Foram executadas 15 séries de experimentos com uma repetição de 30 ciclos por série. **Resultados:** Participaram do estudo 73 diabéticos (122 olhos), sendo 50,7% homens e 49,3% mulheres. A média de idade foi de 59,7 anos. O RBM 1000 teve o melhor desempenho em termos de precisão diagnóstica ($89,47 \pm 2,64$) na análise geral. O RBM 500 foi superior na detecção automática de sinais de RD nas retinografias (sensibilidade de 100%). Quanto à especificidade, tanto RBM 1000 quanto OPF 1000, identificaram corretamente 100% das imagens sem sinais de RD. **Conclusão:** Os modelos de detecção automática de doenças pelo aprendizado de máquinas testados, especialmente o RBM, apresentaram boa precisão diagnóstica, alta sensibilidade e potencial para serem utilizados na triagem da retinopatia diabética. **Palavras chave:** retinopatia diabética, reconhecimento de padrões, aprendizado de máquina, redes neurais.

Abstract

SANTOS LR. Identification of diabetic retinopathy by machine learning. [dissertation]. Botucatu, SP: Botucatu School of Medicine, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is a severe complication of diabetes mellitus and one of the leading causes of irreversible blindness in the world. Fundus examination and retinal images are the standard diagnostic method for identifying the disease. However, this process takes time and depends on the specialist's assessment, which limits the efficiency of the treatment. Artificial intelligence models for automatic detection of diseases through machine learning can be more agile alternatives for screening for DR. Among them are the Optimum-Path Forest (OPF), which presents efficiency and low operational cost, and the Restricted Boltzmann Machine (RBM), which helps in recognition of images and enables the reduction of the computational load. **Objective:** To determine the accuracy, sensitivity, and specificity of machine learning models (OPF and RBM) in the identification of diabetic retinopathy. **Methods:** We conducted a cross-sectional study with patients over 18 years of age, and suspected diabetic retinopathy, submitted to ophthalmologic examination and retinography. The fundus images were evaluated by a retina specialist and classified by models OPH and RMB. The retinal images were separated into four classes (without RD, mild RD, moderate/severe, and proliferative RD). After the system training phase to recognize the patterns of retinopathy and normality, the RBM and OPF models extracted 500 and 1000 characteristics from the images for disease classification. Fifteen series of experiments were performed with a repetition of 30 cycles per round. **Results:** 73 people with diabetes (122 eyes) participated in the study, 50.7% men, and 49.3% women. The average age was 59.7 years. The RMB 1000 performed best in terms of diagnostic accuracy (89.47 ± 2.64) in the overall analysis. The RMB 500 was superior in the automatic detection of signs of DR on retinal images (sensitivity of 100%). As for specificity, both RBM and OPF 1000 correctly identified 100% of the photos without signs of RD. **Conclusion:** The models of automatic disease detection by machine learning used in this study, especially RBM, showed good diagnostic accuracy, high sensitivity, and potential to be used in screening for diabetic retinopathy. **Keywords:** diabetic retinopathy, pattern recognition, machine learning, neural networks.

Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1	Representação típica de fluxograma de uma rede neural DL (aprendizagem profunda), que fornece a classificação da imagem em dois grupos.	27
Figura 2	Gráfico ponderado completo para um conjunto de treinamento simples por OPH.	29
Figura 3	Estrutura da Máquina de Boltzmann Restrita com 4 unidades visíveis e 5 ocultas.	30
Figura 4	Retinografia de olho esquerdo sem RD.	44
Figura 5	Retinografia de olho direito RD proliferativa.	45

Lista de Tabela

Lista de Tabelas

Tabela 1	Classificação da Retinopatia Diabética	36
Tabela 2	Configurações diferentes, em que i representa o número de neurônios na camada de entrada, ou seja, $200 \times 200 = 40000$.	39
Tabela 3	Características da avaliação dos 73 pacientes (122 olhos) estudados.	43
Tabela 4	Distribuição do comprometimento visual nos 122 olhos estudados.	44
Tabela 5	Resultados de precisão do optimum-path forest - OPF (500 e 1000) e Restricted Boltzmann Machine - RBM (500 e 1000). Os valores de aviso em negrito indicam os melhores resultados pelo teste de Wilcoxon com 5% de significância.	46
Tabela 6a	Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 500, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).	47
Tabela 6b	Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 1000, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).	47
Tabela 7a	Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 500, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).	48
Tabela 7b	Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 1000, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).	48
Tabela 8a	Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 500. (considerando doença <i>versus</i> não doença).	49
Tabela 8b	Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 1000. (considerando doença <i>versus</i> não doença).	49
Tabela 9a	Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 500. (considerando doença <i>versus</i> não doença)	50
Tabela 9b	Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 1000. (considerando doença <i>versus</i> não doença)	50
Tabela 10	Valores de sensibilidade e especificidade do RBM (500 e 1000) e OPF (500 e 1000) na identificação de doença <i>versus</i> não doença e seus respectivos intervalos de confiança a 95%.	51

Lista de abreviaturas e Símbolos

DBN	<i>Deep Belief Networks</i>
DL	<i>Deep Learning</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DRS	Diabetic Retinopathy Study
EMD	Edema Macular Diabético
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GAN	Generative Adversarial Nets
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
I	Número de neurônios na camada de entrada
IA	Inteligência Artificial
IC	Intervalo de Confiança
MB	Máquina de Boltzmann
mod	moderada
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPF	<i>Optimum-Path Forest</i>
RBM	<i>Restricted Boltzmann Machines</i>
RD	Retinopatia Diabética
RDP	Retinopatia Diabética Proliferativa
RGB	<i>Red, Green, Blue</i>
RNA	Rede Neural Artificial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
>	maior que
±	mais ou menos
<	menor que
≤	menor ou igual
%	porcentagem
$\bar{x}_i$	valores médios de pixels
e $\sigma(x_i)$	desvios padrão de x_i pixels

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23
1.1 – Retinopatia Diabética	23
1.2 – Inteligência Artificial	25
1.2.1 – <i>Optimum-path Forest</i> (OPF) - Floresta de Caminhos Ótimos	28
1.2.2. Restricted Boltzmann Machines (RBM) - Máquina de Boltzmann Restrita	29
1.3. Justificativa para o Estudo	30
2. OBJETIVOS.....	33
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.1.Tipo de Estudo.....	35
3.2. Local do Estudo	35
3.3. Análise Ética	35
3.4. População do Estudo	35
3.5. Critérios de Inclusão	35
3.6. Critérios de Exclusão	35
3.7. Avaliação Oftalmológica.....	35
3.8 Técnicas Utilizadas na Avaliação Oftalmológica	37
3.8.1. Acuidade Visual	37
3.8.2. Biomicroscopia.....	37
3.8.3. Tonometria de Aplanção	37
3.8.4. Dilatação Pupilar	37
3.8.5. Fundoscopia	37
3.8.6. Retinografia	38
3.9. Avaliação das imagens por aprendizado de máquinas	38
3.9.1. Optimum Path Forest – OPF.....	38
3.9.2. Restricted Boltzmann Machine (RBM) e Deep Belief Networks (DBN)	38
3.10. Análise Estatística.....	40
4. RESULTADOS.....	42
4.1. Caracterização Geral da Amostra	42
4.2. Avaliação Oftalmológica.....	43
4.3. Avaliação das Imagens	44
5. DISCUSSÃO	52
6. CONCLUSÕES	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
8. ANEXOS	65

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética da FMB – UNESP.	65
Anexo 2: Formulário de Anamnese	68
Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Retinopatia Diabética

O Diabetes Mellitus (DM) abrange um grupo de distúrbios metabólicos que compartilham o fenótipo da hiperglicemia, causada por déficit absoluto ou relativo na produção ou na ação da insulina. A hiperglicemia crônica está associada com danos, disfunção ou falência de órgãos e tecidos, incluindo retina, rim, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos (1).

O DM é extremamente prevalente em todo o mundo e se apresenta como problema de saúde em crescimento em todos os países, independente do nível de desenvolvimento (1). Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes estimou que 8,8% da população mundial com idade entre 20 a 79 anos (424,9 milhões), era diabética. Se as tendências de aumento de prevalência persistirem, o número de pessoas com diabetes em 2045 será superior a 628,6 milhões (2).

Cerca de 79% dos diabéticos estão em países em desenvolvimento, onde deverá ocorrer o maior aumento de prevalência nas próximas décadas. No Brasil, havia 12,5 milhões de diabéticos em 2017 e a previsão para o ano de 2045 é de 20,3 milhões (2).

Uma das mais temidas complicações do DM é a Retinopatia Diabética (RD), alteração neuro vascular retiniana que figura como uma das principais causas de cegueira evitável. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem atualmente no mundo cerca de 45 milhões de pessoas cegas e 2,2 bilhões de deficientes visuais, sendo que um bilhão deles apresentam perda visual que poderia ser evitada ou tratada (2,3).

A RD é responsável por 3 milhões de deficientes visuais, perdendo apenas para o erro refracional não corrigido (123,7 milhões), catarata (65,2 milhões), glaucoma (6,9 milhões) e opacidades corneanas (4,2 milhões) (3). No Brasil, a RD afeta cerca de 35 a 40% dos pacientes com DM, aproximadamente 4 milhões de pessoas (1).

A retinopatia diabética está presente tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, especialmente em pacientes com longo tempo de doença e mal controle glicêmico (4). A patogênese é multifatorial, estando relacionada aos efeitos metabólicos da hiperglicemia crônica. Dentre os principais fatores envolvidos na gênese da retinopatia

diabética estão os bioquímicos (mais precoces), os hemodinâmicos e os endócrinos, que interagem entre si, levando à glicação proteica não-enzimática, estresse oxidativo, acúmulo de polióis e ativação da proteína quinase C (4,5).

Esses processos levam ao desenvolvimento de danos microvasculares, por espessamento da membrana basal, perda de pericitos, aumento da permeabilidade capilar, oclusão vascular e hipóxia, que estimula o aumento de fatores de crescimento vascular, como por exemplo, o *vascular endothelial growth factor* (VEGF). De forma concomitante, ocorre aumento da adesividade plaquetária, da agregação de eritrócitos, de lipídios séricos e da fibrinólise (5-8).

A classificação da evolução natural da retinopatia diabética é fundamental para a tomada de decisões clínicas. A primeira tentativa de padronização foi a do Simpósio de Airlie House, em 1968 (9). Desde então, vários sistemas modificados de classificação foram propostos, como a do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), que até hoje é considerada o padrão ouro para estudos epidemiológicos e clínicos, mas que é muito complexa para uso prático (10). A mais utilizada atualmente é a escala internacional de gravidade clínica, publicada em 2003, que incorpora dados da classificação ETDRS e, de acordo com as alterações retinianas, estratifica a doença em cinco níveis de gravidade: 1. Sem retinopatia aparente; 2. RD não proliferativa leve; 3. RD não proliferativa moderada; 4. RD não proliferativa grave e 5. RD Proliferativa (11).

Cerca de 3 a 10% dos indivíduos diabéticos evoluem para a forma proliferativa da retinopatia (12). Uma meta-análise envolvendo 35 estudos realizados em todo o mundo de 1980 a 2008 estimou a prevalência global de RDP em 7,5% (8). Nesta fase da doença as alterações vasculares são difusas, e há maior isquemia tecidual com consequente neovascularização retiniana, mediada pela ação de substâncias vasoativas liberadas durante o processo inflamatório (4).

Porém, apesar da retinopatia proliferativa ser potencialmente a maior ameaça à visão em pacientes com diabetes tipo 1, o edema macular diabético (EMD) é o maior responsável pela perda visual significativa nos diabéticos do tipo 2 e, está sempre presente na retinopatia proliferativa (13-15).

A cegueira decorrente da RD pode ser evitada por meio de medidas adequadas, que incluem o controle da glicemia e de fatores de risco, e o diagnóstico precoce seguido do tratamento adequado. Essas medidas diminuem a progressão da doença, porém não reverterem os danos já estabelecidos (16-18). A avaliação

oftalmológica deve ser realizada após cinco anos do diagnóstico ou no início da puberdade, nos pacientes com diabetes tipo 1, e no momento do diagnóstico em todos os pacientes com diabetes do tipo 2 (2).

Entretanto, as maiores dificuldades atuais na prevenção da cegueira por RD são a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e falhas na detecção precoce. Cerca de 30% a 50% dos pacientes com diabetes não são rastreados anualmente, em vários países, por problemas relacionados ao status econômico, falta de educação e conscientização sobre a necessidade da triagem e número inadequado de profissionais de saúde habilitados em regiões distantes dos grandes centros urbanos (16,19,20).

O exame fundoscópico por meio de lentes compensadoras e a documentação fotográfica do fundo de olho (retinografia), constituem os métodos diagnósticos mais utilizados para identificar os primeiros sinais da RD (19), com grande sensibilidade (86%). O padrão ouro para a triagem da retinopatia diabética, é a junção destes dois métodos: a retinografia analisada por um oftalmologista especialista em retina. Outros exames de imagem da retina como a angiofluoresceínografia e a tomografia de coerência óptica auxiliam no estadiamento e no acompanhamento da evolução da RD (21,22).

A necessidade de detecção precoce da RD tem incentivado a pesquisa de métodos de triagem alternativos mais eficazes. Os modelos de análise automática de imagens da retina são opções que visam reduzir a carga de trabalho dos médicos, e fornecer um método prático e com bom custo-benefício (23-32).

1.2 – Inteligência Artificial

O conceito de Inteligência Artificial (IA) foi estabelecido em 1955 pelo cientista americano John McCarthy que a definiu como “a ciência e engenharia de fazer máquinas inteligentes”. As abordagens iniciais visavam construir máquinas que conseguissem “codificar o conhecimento, a lógica e o raciocínio” (33).

Na medicina, a inteligência artificial é um recurso importante na solução de problemas em atenção à saúde. A IA, dentre outras aplicações, tem facilitado a armazenagem e recuperação de dados clínicos e de imagens geradas por exames complementares, gerando probabilidades de diagnóstico baseadas em algoritmos de decisão estabelecidos e que podem se automodificar em decorrência dos resultados

obtidos (*self improvement*) (34).

Em oftalmologia, a busca por maneiras de difundir a triagem diagnóstica da retinopatia diabética é antiga. O uso de retinografias apresenta alto nível de dependência da avaliação de um especialista para sua interpretação, o que aumenta o custo para o sistema público de saúde e a prevalência de cegueira pela doença. Somado a isso, o intervalo entre a obtenção da imagem e o resultado da interpretação pode levar dias ou meses, dependendo da região, não sendo possível informar ao paciente o resultado diagnóstico enquanto o mesmo ainda se encontra no local do atendimento (35,36).

Em 1984, Baudoin *et al.* foi o primeiro a descrever um método de análise de imagem para detectar microaneurismas, uma das lesões iniciais mais características na RD. A situação mudou drasticamente nos anos 90 com o desenvolvimento das imagens retinianas digitais e a expansão das técnicas de análise com filtros digitais (36). A partir de então, vários modelos automáticos de análise de imagem retiniana foram propostos na literatura (23-32).

Os modelos automáticos mais recentes utilizam algoritmos que tradicionalmente envolvem recursos manuais de engenharia para reconhecimento prévio de lesões específicas como exsudatos e hemorragias, para classificar a RD. Entretanto, o processo é dificultado quando o algoritmo precisa classificar imagens que diferem daquelas em que foi treinado. Assim sendo, a performance destes algoritmos geralmente é moderada. Apesar da sensibilidade ser elevada, a especificidade não ultrapassa 80%, o que é o recomendado como limiar para novas ferramentas de triagem (20).

Os *softwares* de análise automática de imagem, em geral utilizam inteligência artificial baseada em *machine learning* (aprendizado de máquina), e alguns mais avançados, em *deep learning* (aprendizagem profunda), recente avanço nas redes neurais artificiais, que permite melhorar a classificação de imagens brutas (37,38).

Com o *machine learning*, os software se tornaram mais especializados em reconhecer padrões e prever desfechos sem ter programação específica. No *deep learning* (DL), um conjunto de algoritmos tenta aprender modelos introduzidos por camadas, geralmente redes neurais. Essas redes utilizam um banco de filtros de processamento de imagens para extrair vários tipos de recursos de imagem que a rede considera indicativo de sinais patológicos, conforme aprendido com o conjunto de treinamento, que é parte integrante dos métodos de classificação de padrões (37).

A análise de imagens biomédicas por DL pode ser feita de duas formas principais (39):

1. Métodos de classificação de imagens: alimentando a rede DL apenas com imagens e condições associadas, (diagnósticos, estágios da doença, etapas),

2 Métodos de segmentação semântica: alimentando a rede com imagens e suas *ground-truth masks* (imagens em preto e branco), nas quais a condição patológica associada a doenças é delineada manualmente.

A Figura 1 ilustra uma representação geral de fluxograma de uma rede neural típica que fornece uma classificação de duas classes. O tamanho das imagens e os blocos construtivos podem variar de acordo com as diferentes aplicações. As camadas extraem características relevantes das imagens enquanto reduzem o tamanho. A camada Softmax é responsável pelo aspecto decisório da rede.

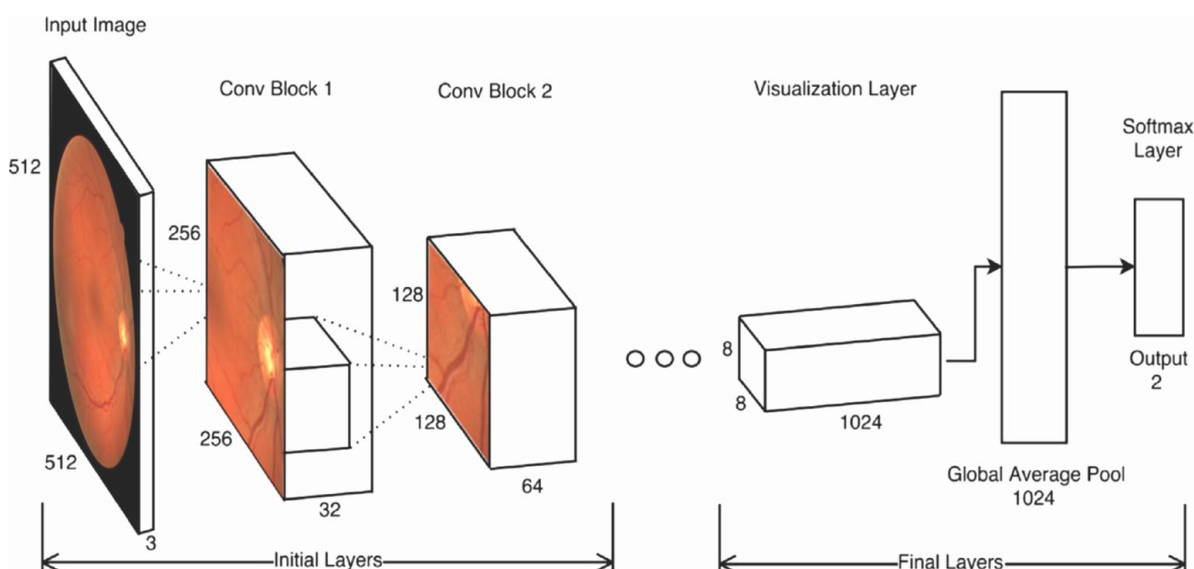


Figura 1. Representação típica de fluxograma de uma rede neural DL (aprendizagem profunda), que fornece a classificação da imagem em dois grupos. Fonte: Grewal et al., 2018 (39).

Quando a detecção automática da retinopatia diabética é introduzida na prática clínica, surgem muitas questões, científicas ou não. As científicas podem ser estudadas e mensuradas, como a performance diagnóstica comparada com especialistas na área e a quantidade de tempo que os computadores gastam para obter o resultado diagnóstico. As não científicas abrangem a aceitação por parte dos pacientes e dos próprios médicos, oftalmologistas ou não (40).

Em Abril de 2018 a Food and Drug Administration (FDA), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, aprovou o primeiro

dispositivo médico de inteligência artificial para testar RD, o IDx. O sistema automático IDx possui dois algoritmos principais, um baseado em IA de qualidade de imagem e o outro de diagnóstico adequado (41), estratégia que pode ser utilizada, unindo características para melhorar a acurácia diagnóstica.

1.2.1 – *Optimum-path Forest* (OPF) - Floresta de Caminhos Ótimos

Entre os modelos de detecção automática de doenças pelo aprendizado de máquinas está o *Optimum-Path Forest* - OPF ou Floresta de Caminhos Ótimos, uma técnica de classificação de padrões (42), desenvolvida nos anos 2000, que tem se mostrado mais eficiente, em comparação com técnicas tradicionais de reconhecimento, com menor custo computacional na etapa de treinamento dos dados (43,44).

A classificação de imagens do OPF consiste em duas etapas: ajuste e predição. Na etapa de ajuste, a OPF escolhe o que considera serem as amostras de treinamento mais significativas para se tornarem protótipos, escolhidos como sendo os elementos pertencentes às regiões de fronteira entre as classes.

A etapa de predição consiste em atribuir às amostras de teste o rótulo do protótipo que oferece o menor custo do caminho. Ao final deste processo, obtemos um conjunto de treinamento dividido em árvores de caminhos ótimos, sendo que a união das mesmas nos remete a uma floresta de caminhos ótimos. Esse funcionamento está representado na Figura 2 (42).

O OPF apresenta vários benefícios em relação a outros métodos de classificação de padrões supervisionados: é simples, multiclasse, parâmetro independente, não faz nenhuma suposição prévia sobre as formas de classes e pode lidar com algum grau de sobreposição (43).

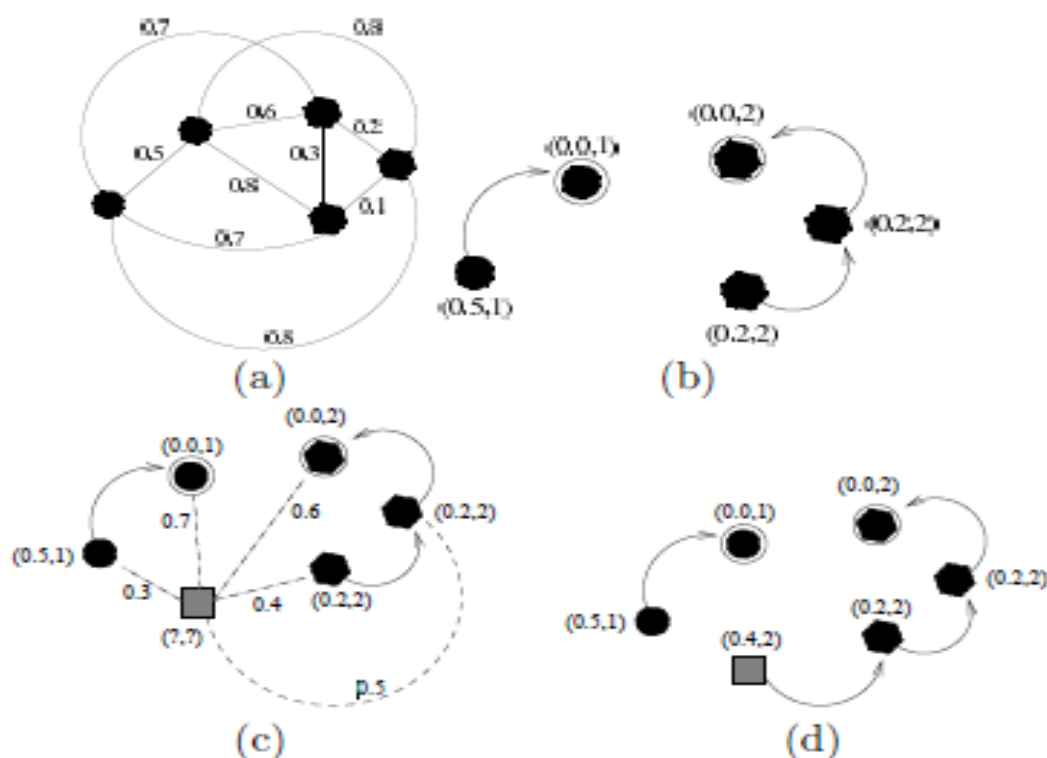


Figura 2. Gráfico ponderado completo para um conjunto de treinamento simples por OPH. (a) Gráfico de peso completo para um treinamento simples conjunto. (b) Resultando em floresta de caminho ótimo para f_{max} e dois protótipos dados (nós circulados). As entradas (x, y) sobre os nós são, respectivamente, o custo e a etiqueta das amostras. Os arcos direcionados indicam os nós precusores no caminho ótimo. (c) Amostra de teste (cinza quadrado) e suas conexões (linhas tracejadas) com os nós de treinamento. (d) O caminho ótimo a partir do protótipo conectado mais forte, sua etiqueta 2, e custo de classificação 0,4 são designados para a amostra de teste A amostra de teste é classificada no hexágono da classe, embora a amostra de treinamento mais próxima seja do círculo de classes.. Fonte: Papa et al., 2009 (42).

1.2.2. Restricted Boltzmann Machines (RBM) - Máquina de Boltzmann Restrita

No início de 1980 Geoffrey Hinton e Terry Sejnowski desenvolveram o conceito original de uma máquina de Boltzmann (MB), tipo de Rede Neural Artificial (RNA) que possui os pesos fixos e é aplicado em problemas de otimização. Os estados das unidades usadas são valores binários com requisições probabilísticas de estados (44-46). Esta RNA utiliza métodos estocásticos para encontrar parâmetros, onde o acaso desempenha um papel crucial na pesquisa e aprendizagem.

A abordagem é permitir a aleatoriedade para ajudar a encontrar bons parâmetros, mesmo em modelos muito complicados. Este método se baseia em

conceitos e técnicas da física, especificamente mecânica estatística. Esses métodos estocásticos podem ser preferíveis em problemas complexos como a extração de imagens com muitos detalhes (47).

As máquinas de Boltzmann restritas (RBMs) são casos especiais de redes do tipo Máquinas de *Boltzmann* (48). A diferença entre elas está no gradiente necessário para a aprendizagem utilizando máxima verossimilhança. O processo de aprendizagem da MB é considerado lento para certas aplicações e mais eficiente na RBM, pois este algoritmo não possui conexões entre unidades de mesma camada (49). A RBM possui uma camada de unidades visíveis e uma camada de unidades ocultas, porém não há conexões entre as unidades de mesma camada como: visíveis-visíveis e ocultas-ocultas (48). A figura 3 ilustra a estrutura gráfica desta rede.

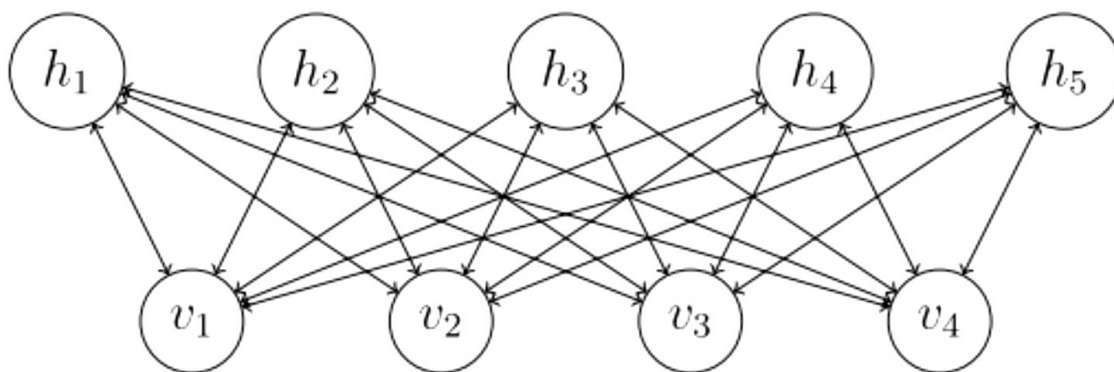


Figura 3. Estrutura da Máquina de *Boltzmann* Restrita com 4 unidades visíveis e 5 ocultas. Fonte: Bruno, 2016 (50).

1.3. Justificativa para o Estudo

Diante do panorama atual de pesquisa sobre métodos alternativos de triagem de retinopatia diabética, nos propusemos a realizar este estudo, considerando que:

- os modelos automáticos de análise de imagem, *Optimum-Path Forest* (OPF) e *Restricted Boltzmann Machines* (RBM) podem ser utilizados juntos, unindo a praticidade e o custo operacional baixo do OPF com a diminuição da carga computacional que a RBM possibilita, em situações que exigem muitas variáveis de entrada para o reconhecimento das imagens, como na retinopatia diabética,
- são raros os estudos utilizando o OPF e a RBM para identificar a retinopatia diabética,

- e que o ônus pessoal e social da cegueira pela retinopatia diabética estimula a pesquisa de novas formas de triagem que tenham acurácia semelhante ao padrão-ouro, que é a análise da retinografia pelo especialista.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Determinar a acurácia, sensibilidade e especificidade dos modelos de aprendizado de máquinas, *Optimum-Path Forest* (OPF) e Restricted Boltzmann Machines (RBM) na detecção da retinopatia diabética.

Material e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Transversal.

3.2. Local do Estudo

O estudo foi conduzido no Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB – UNESP) e no Hospital das Clínicas da FMB - UNESP.

3.3. Análise Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Parecer número 2.698.321- Anexo 1).

3.4. População do Estudo

Participantes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão.

3.5. Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de diabetes mellitus tipos I ou II e suspeita de retinopatia diabética, independente do sexo e raça. Consideramos como suspeita de retinopatia, pacientes diabéticos com tempo de evolução prolongada (>5 anos para diabetes tipo I e >10 anos para tipo II) e / ou queixas relacionadas à baixa de visão.

3.6. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo:

1. Indivíduos diabéticos com opacidades de meio que impedissem a realização da retinografia;
2. Indivíduos diabéticos com outras causas de baixa de visão, que não a retinopatia diabética;
3. Indivíduos diabéticos submetidos a tratamentos prévios para retinopatia diabética (laser, injeções de anti-angiogênicos, vitrectomia).

3.7. Avaliação Oftalmológica

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico com:

- Anamnese (Anexo 2),
- Aferição da acuidade visual,
- Tonometria de aplanção,
- Biomicroscopia com avaliação da retina,
- Oftalmoscopia binocular indireta,
- Retinografia colorida.

A análise da retinografia foi realizada por especialista em retina mascarado para os dados da avaliação oftalmológica. Quando detectado algum sinal de retinopatia diabética, a classificação utilizada foi a das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (Tabela 1) (2).

Tabela 1. Classificação da Retinopatia Diabética.

Ausência de Retinopatia
Retinopatia diabética não proliferativa
- leve: somente microaneurismas
- Moderada: microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia grave;
- Grave: com pelo menos uma das três alterações (hemorragias nos quatro quadrantes, dilatações venosas em um quadrante, alterações vasculares intraretinianas em um quadrante
- Muito grave: duas das três alterações da retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética proliferativa
-Presença de neovascularização no disco óptico ou na retina
-Hemorragia vítrea

Baseado nesta classificação, o especialista separou as fotos em quatro classes:

1. Ausência de retinopatia diabética
2. Retinopatia diabética leve
3. Retinopatia diabética moderada/grave
4. Retinopatia diabética proliferativa

3.8 Técnicas Utilizadas na Avaliação Oftalmológica

3.8.1. Acuidade Visual

A verificação da acuidade visual, foi feita com melhor correção óptica, quando utilizada pelo paciente, utilizando tabela de optotipos do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (52). Para análise do nível de deficiência visual (baixa visão e cegueira) dos pacientes foram utilizados os parâmetros da OMS (3).

3.8.2. Biomicroscopia

O exame biomicroscópico foi realizado utilizando lâmpadas de fendas do ambulatório de retina da FMB, avaliando conjuntiva, córnea, câmara anterior, íris, pupila, cristalino, vítreo e retina, com o auxílio de lente de 78 dioptrias (*Volk Optical Inc.*, Mentor, EUA).

3.8.3. Tonometria de Aplanção

A medida da pressão intraocular foi realizada com o paciente sentado, após anestesia tópica com 1 gota de colírio preparado com 5 mg de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil) e 15 gotas de colírio de fluoresceína sódica (Fluoresceína®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil), utilizando tonômetro de aplanção tipo Goldmann, modelo R-900, (*Haag-Streit AG.*, Berna, Suíça), acoplado à lâmpada de fenda.

3.8.4. Dilatação Pupilar

Para a realização da biomicroscopia do cristalino, vítreo e retina, bem como para o exame fundoscópico, os indivíduos foram submetidos à dilatação pupilar com três instilações, espaçadas de cinco minutos, de uma gota de colírio de tropicamida a 1% (Mydracyl® 1%, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil).

3.8.5. Fundoscopia

O exame fundoscópico foi realizado com oftalmoscópio binocular indireto, modelo H-OI (Neitz Instruments Co.Ltd., Tóquio, Japão) e lente de 20 dioptrias (*Nikon Corporation*, Tóquio, Japão), com o paciente em decúbito dorsal e pupila dilatada.

3.8.6. Retinografia

A retinografia foi realizada no retinógrafo Visucam (*Carl Zeiss Meditec, Inc.*, Dublin, EUA), com registro da retina e disco óptico.

3.9. Avaliação das imagens por aprendizado de máquinas

A avaliação das imagens foi realizada no Departamento de Computação da Faculdade de Ciências - UNESP (Câmpus de Bauru).

3.9.1. Optimum Path Forest – OPF

- **Treinamento**

Antes do OPF ser aplicado nos pacientes incluídos no estudo, foi montado um conjunto de treinamento do sistema, utilizando retinografias de outros pacientes diabéticos com e sem retinopatia diabética, feitas pelo mesmo retinógrafo Visucam, e também analisadas por especialista em retina (137 fotos). O treinamento possibilitou ao algoritmo OPF reconhecer os padrões da retinopatia diabética e de normalidade. Os procedimentos foram os seguintes:

- Montagem do conjunto de treinamento do OPF: referente às características fotográficas de cada paciente. Nesse conjunto foram inclusos os resultados do diagnóstico do especialista informando se o paciente possuía ou não a doença.
- Treinamento do OPF: valendo-se do conjunto de treinamento, com o intuito de reconhecer os padrões da doença;
- **Após o treinamento:**

Aplicação do OPF no novo lote de retinografias (dos pacientes incluídos no estudo), e comparar o resultado gerado pelo sistema com o diagnóstico do especialista (padrão-ouro).

3.9.2. Restricted Boltzmann Machine (RBM) e Deep Belief Networks (DBN)

A extração de características usadas no OPF foi feita pela RBM/DBN (52,53).

- **Configuração experimental**

Antes de realizar a classificação, o conjunto de dados foi pré-processado da seguinte forma: todas as imagens foram redimensionadas para 200x200 *pixels* e as

imagens RGB (*red, green, blue*) foram convertidas em escala de cinza com intensidades de pixel no intervalo [0; 1].

A Tabela 2 descreve seis modelos diferentes empregados para resolver o problema de classificação. Tais modelos variam no número de camadas ocultas e neurônios ocultos. Além disso, é importante destacar que a configuração "Norm." (normalizada) emprega uma arquitetura RBM *naïve* (nativa), uma vez que emprega uma abordagem diferente de pré-processamento, que era eficaz apenas para uma camada oculta (RBM único).

Tabela 2: Configurações diferentes, em que i representa o número de neurônios na camada de entrada, ou seja, $200 \times 200 = 40000$.

Modelo	Modelos de DBN
(a)	$i:1000:1000:4$
(b)	$i:2000:2000:4$
(c)	$i:500:500:4$
(d)	$i:500:500:500:4$
(e)	$i:1000:1000:1000:4$
(f)	$i:2000:2000:2000:4$
Norm.	$i:1000:4$

DBN: *deep belief network*, i : número de neurônios na camada de entrada.

Considerando uma imagem de amostra $x_i \in X$ em que X representa todo o conjunto de dados, o pré-processamento acima mencionado para o modelo 'Norm.' foi um simples “truque estatístico” para melhorar a qualidade da escala de cinza de x_i , que corresponde à seguinte fórmula:

$$\tilde{x}_i = \frac{(x_i - \bar{x}_i)}{\sigma(x_i)},$$

onde $\tilde{x}_i$ significa a imagem normalizada, $\bar{x}_i$ significa os valores médios de pixel da

imagem x_i , e $\sigma(x_i)$ representam os desvios padrão de x_i pixels. Em seguida, todo o conjunto de dados foi normalizado utilizando uma distribuição gaussiana com média zero e um desvio padrão unitário.

Tal fato nos permitiu fazer uso do conhecido Gaussio-Bernoulli RBM, uma variante da RBM que recolhe amostras dos valores visíveis de uma distribuição gaussiana, dado o espaço binário latente. É importante explicar que apenas um modelo foi escolhido para usar unidades visíveis gaussianas, uma vez que os experimentos preliminares com mais de uma camada oculta não apresentavam uma boa convergência.

Após o término do processo de aprendizado do RBM, os conjuntos de dados compostos por recursos extraídos das unidades da camada oculta alimentaram o algoritmo de aprendizado supervisionado (OPF). Quatro modelos foram considerados para extrair características e classificar as imagens:

- **OPF-500:** onde 500 características das imagens foram extraídas pela RBM e classificadas pelo OPF;
- **OPF-1000,** onde 1000 características das imagens foram extraídas pela RBM e classificadas pelo OPF;
- **RBM-500:** onde 500 características das imagens foram extraídas e classificadas pela RBM;
- **RBM-1000:** onde 1000 características das imagens foram extraídas e classificadas pela RBM.

3.10. Análise Estatística

Para análise dos resultados utilizou-se o teste de Wilcoxon para comparar se as medidas de posição de duas amostras são iguais no caso em que as amostras são dependentes. Foram calculados valores de sensibilidade e especificidade para os algoritmos utilizados na avaliação das imagens. Foi assumida como verdadeira a hipótese em que a probabilidade de erro foi menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização Geral da Amostra

Foram avaliados 73 pacientes (122 olhos), sendo 50,7% homens e 49,3% mulheres. A idade variou de 36 a 79 anos, com uma média de 59,7 anos. A maioria dos pacientes se auto classificou como “branco” (86%).

Setenta pacientes apresentavam DM do tipo 2 e apenas três, do tipo 1. O regime de tratamento com insulina ocorreu em 53,4% dos pacientes. Dentre as doenças associadas ao DM, a principal foi a hipertensão arterial sistêmica (70%). A associação com tabagismo e etilismo foi pequena correspondendo a 12,3% e 4,3% dos pacientes, respectivamente (Tabela 3).

A principal queixa dos pacientes foi baixa de visão, tanto para perto (93,1%) quanto para longe (91,8%), mesmo entre os usuários de correção óptica (63,1%). A tabela 4 mostra o nível de comprometimento visual nos 122 olhos estudados.

Quanto aos antecedentes oculares, os três mais citados foram catarata (10,9%), glaucoma (6,8%), e cirurgias prévias (9,6%).

Tabela 3. Características da avaliação dos 73 pacientes (122 olhos) estudados.

Características da avaliação inicial	73 pacientes (122 olhos)
Idade (média)	59,7 anos
Gênero (masculino/feminino)	37(50,7%) / 36(49,3%)
Diabetes (tipo 1/ tipo II)	3 (4,1%) / 70 (95,9%)
Insulinodependentes	39 (53,4%)
Hipertensão arterial	70,0%
Tabagismo	12,3%
Etilismo	4,3%

Tabela 4. Distribuição do comprometimento visual nos 122 olhos estudados.

Comprometimento Visual*	Acuidade Visual**	Número de olhos	(%)
Ausente	$\geq 0,3$ e < 1	96	78,6%
Baixa visão Moderada	$\geq 0,1$ e $< 0,3$	16	13,2%
Baixa visão Grave	$\geq 0,05$ a $< 0,1$	0	0%
Cegueira	$< 0,05$	10	8,2%
Total		122	100%

* conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2).

**AV com a melhor correção óptica.

4.2. Avaliação Oftalmológica

A avaliação das 122 retinografias pelo especialista revelou ausência de retinopatia diabética (RD) em 17 olhos (Figura 4), e presença de RD em 105 olhos (86%), assim classificada:

- retinopatia diabética leve: 19 (18,1%)
- retinopatia diabética moderada / grave: 77 (73,3%)
- retinopatia diabética proliferativa: 9 (8,6%) - (Figura 5)



Figura 4: Retinografia de olho esquerdo de paciente sem RD.

Fonte: própria



Figura 5. Retinografia de olho direito de paciente com RD proliferativa. Fonte: própria

4.3. Avaliação das Imagens

O conjunto de imagens avaliado continha 259 retinografias (137 do conjunto de treinamento, utilizadas para aprendizado do sistema e 122 novas, dos 73 pacientes incluídos no estudo, utilizadas nos testes).

Foram executadas 15 séries de experimentos com uma repetição de 30 ciclos em cada série, variando a relação dos conjuntos treinamento/teste de forma aleatória, em cada repetição de cada série (80% para treinamento e 20% para testes). Sendo assim, todas as amostras participaram dos testes (em cada execução foram utilizados diferentes grupos de 20% para treinamento, totalizando 100% das amostras).

Após a execução das 15 séries obteve-se os resultados apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de precisão do *optimum-path forest* - OPF (500 e 1000) e *Restricted Boltzmann Machine* - RBM (500 e 1000). Os valores em negrito indicam os melhores resultados (média e desvio padrão) pelo teste de Wilcoxon, com 5% de significância.

Repetições	OPF-500	OPF-1000	RBM-500	RBM-1000
0	0,7667	0,7667	0,8680	0,8680
1	0,8000	0,8000	0,7890	0,8950
2	0,7667	0,8000	0,7370	0,9210
3	0,8000	0,8000	0,7890	0,8950
4	0,8333	0,8000	0,7110	0,9210
5	0,7333	0,7333	0,7630	0,8680
6	0,8000	0,7667	0,7110	0,9210
7	0,7667	0,7667	0,7630	0,8950
8	0,7667	0,7333	0,7630	0,8420
9	0,7667	0,7667	0,7630	0,8950
10	0,8000	0,8000	0,7890	0,8950
11	0,8667	0,7667	0,7370	0,9470
12	0,7667	0,7333	0,7110	0,8950
13	0,8000	0,7667	0,7370	0,8950
14	0,6667	0,7667	0,8160	0,8680
Média	78,00	77,11	76,31	89,47
Desvio padrão	4,51	2,48	4,31	2,64

As tabelas 6 (a e b) mostram o desempenho médio das 15 séries de experimentos com RBM 500 e 1000, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, RD moderada/grave e RD proliferativa). As tabelas 7 (a e b) mostram o desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 500 e 1000.

Tabela 6a. Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 500, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).

RBM 500		Aprendizado de Máquina				Acerto %
Especialista		Sem RD	Com RD			
		Ausência	Leve	Mod/Grave	Proliferativa	
Sem RD	Ausência	9	0	5	0	9/14 (64,2%)
Com RD	Leve	0	2	2	0	2/4 50%
	Mod/Grave	0	2	11	0	11/13 85%
	Proliferativa	0	0	0	7	7/7 100%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, RBM: Restricted Boltzmann Machine.

Tabela 6b. Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 1000, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).

RBM 1000		Aprendizado de Máquina				Acerto %
Especialista		Sem RD	Com RD			
		Ausência	Leve	Mod/Grave	Proliferativa	
Sem RD	Ausência	14	0	0	0	14/14 100%
Com RD	Leve	0	3	1	0	3/4 75%
	Mod/Grave	1	1	10	0	10/12 83,3%
	Proliferativa	0	0	0	7	7/7 100%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, RBM: Restricted Boltzmann Machine.

Tabela 7a. Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 500, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).

OPF 500		Aprendizado de Máquina				Acerto %
Especialista		Sem RD	Com RD			
		Ausência	Leve	Mod/Grave	Proliferativa	
Sem RD	Ausência	7	0	1	0	7/8 87,5%
Com RD	Leve	0	2	2	0	2/4 50%
	Mod/Grave	1	2	10	1	10/14 71,4%
	Proliferativa	0	0	0	4	4/4 100%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, OPF: *optimum-path forest*.

Tabela 7b. Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 1000, considerando quatro classes (ausência de RD, RD leve, mod/grave e proliferativa).

OPF 1000		Aprendizado de Máquina				Acerto %
Especialista		Sem RD	Com RD			
		Ausência	Leve	Mod/Grave	Proliferativa	
Sem RD	Ausência	8	0	0	0	8/8 100%
Com RD	Leve	0	2	2	0	2/4 50%
	Mod/Grave	3	1	9	1	9/14 64,2%
	Proliferativa	0	0	0	4	4/4 100%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, OPF: *optimum-path forest*.

Considerando somente a presença ou ausência da doença (retinopatia diabética), as tabelas 8 (a e b) e 9 (a e b) mostram o desempenho da RBM (500 e 1000) e OPF (500 e 1000).

Tabela 8a. Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 500. (considerando doença *versus* não doença).

RBM 500	Aprendizado de Máquina		Acerto %
Especialista	Sem RD	Com RD	
Sem RD	9	5	9/14 64,3%
Com RD	0	24	24/24 100%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, RBM: Restricted *Boltzmann Machine*.

Tabela 8b. Desempenho médio das 15 séries de experimento com RBM 1000. (considerando doença *versus* não doença).

RBM 1000	Aprendizado de Máquina		Acerto %
Especialista	Sem RD	Com RD	
Sem RD	14	0	14/14 100%
Com RD	1	22	22/23 95,7%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, RBM: Restricted *Boltzmann Machine*.

Tabela 9a. Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 500. (considerando doença *versus* não doença).

OPF 500	Aprendizado de Máquina		Acerto %
Especialista	Sem RD	Com RD	
Sem RD	7	1	7/8 87,5%
Com RD	1	21	21/22 95,5%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, OPF: *optimum-path forest*.

Tabela 9b. Desempenho médio das 15 séries de experimento com OPF 1000. (considerando doença *versus* não doença).

OPF 1000	Aprendizado de Máquina		Acerto %
Especialista	Sem RD	Com RD	
Sem RD	8	0	8/8 100%
Com RD	3	19	19/22 86,4%

RD: retinopatia diabética, mod: moderada, OPF: *optimum-path forest*.

A sensibilidade mediu a capacidade do modelo identificar corretamente os indivíduos que tinham a retinopatia diabética, enquanto a especificidade, os que não tinham a doença. Os valores de sensibilidade para o RMB foram altos, principalmente

para o RBM 500 (100%) *versus* 95,7% do RBM 1000.

O OPF 500 apresentou valores mais altos de sensibilidade (95,5%) que o OPF 1000 (86,4%).

Quanto à especificidade, tanto RBM 1000 quanto OPF 1000 apresentaram 100%, ou seja, identificaram corretamente todas as imagens que não tinham RD. Esta capacidade foi menor no RBM 500 (64,3%) e OPF 500 (87,5%) (Tabela 10).

Tabela 10. Valores de sensibilidade e especificidade do RBM (500 e 1000) e OPF (500 e 1000) na identificação de doença *versus* não doença e seus respectivos intervalos de confiança a 95%.

	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
RBM 500	100%	82,8% - 100%	64,3%	35,6% - 86,0%
RBM 1000	95,7%	76% - 99,8%	100%	76,2% - 100%
OPF 500	95,5%	75,1% - 97,8%	87,5%	46,7% - 99,3%
OPF 1000	86,4%	64% - 96,4%	100%	59,8% - 100%

OPF: optimum-path forest, RBM: Restricted *Boltzmann Machine*, IC: intervalo de confiança.

Discussão

5. DISCUSSÃO

O screening precoce é um dos pilares da prevenção da cegueira em diabéticos, uma vez que a retinopatia pode ser assintomática no início e a perda da visão só ser percebida quando a doença está avançada (51).

Os resultados de dois grandes estudos sobre retinopatia diabética, o *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) e o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) evidenciaram que o tratamento precoce e eficaz pode prevenir a perda severa de visão e reduzir o risco de cegueira pela doença em cerca de 50% (52-54).

Os modelos de detecção automática de doenças pelo aprendizado de máquinas proporcionam um meio rápido e prático de triagem para os pacientes diabéticos ainda sem diagnóstico de retinopatia, especialmente os que vivem em comunidades remotas sem acesso à serviços especializados (41).

O presente estudo utilizou dois classificadores de imagens com características diferentes, o OPF (*Optimum-Path Forest*) e a RBM (*Restricted Boltzmann Machine*). As métricas utilizadas para a avaliação dos classificadores nessa pesquisa foram acurácia, sensibilidade e especificidade.

Os resultados obtidos mostraram que a RBM que utilizou 1000 características extraídas das retinografias analisadas, teve o melhor desempenho geral em termos de acurácia diagnóstica (89,5%), ou seja, foi o modelo que teve maior habilidade em diferenciar corretamente imagens com e sem sinais de RD após 15 séries de experimentos.

Quanto à sensibilidade, os quatro modelos analisados (RBM 500 e 1000) e (OPF 500 e 1000) apresentaram performance acima de 80%, considerada ideal para testes de triagem por imagem (55). A RBM 500 atingiu 100% de acerto quando a RD estava presente, seguida da RBM 1000 (95,7%). O OPF 500 teve sensibilidade de 95,5%, enquanto o OPF 1000 (86,4%).

Em relação à especificidade, os classificadores RBM 1000 e OPF 1000 apresentaram os melhores resultados (100% de acerto quando não existia doença). O OPF 500 apresentou performance mais baixa (87,5%), mas ainda superior a 80%, enquanto o RBM 500 teve o pior desempenho dos quatro modelos, com 64,3%.

Resultados semelhantes aos do presente estudo foram encontrados numa

revisão sistemática de 2018, que avaliou modelos de detecção do tipo *deep learning* para classificação de imagens de RD. Os valores de sensibilidade de oito estudos avaliados variaram de 80 a 100% e os de especificidade entre 84 a 90%, indicando o potencial do uso de métodos automáticos de inteligência artificial como ferramentas de triagem (20).

Quanto ao desempenho dos algoritmos RMB e OPF na diferenciação da gravidade da retinopatia diabética, os resultados do presente estudo demonstraram melhor performance dos classificadores na identificação de sinais da retinopatia proliferativa (100% de acerto nos quatro modelos) e pior desempenho em detectar retinopatia inicial ou leve, que não apresenta sinais evidentes da doença. Estes resultados não comprometem a utilização dos algoritmos na triagem de RD, uma vez que o foco dos programas de *screening* internacionais atuais é a identificação precoce da chamada “retinopatia diabética referenciável”, que apresenta sinais de doença avançada e indicação de tratamento imediato (40).

Seguindo esta linha de conduta, Nagasawa et al., utilizaram um modelo de *deep learning* para identificar somente a forma proliferativa não tratada, devido a importância da indicação de tratamento imediato, e obtiveram sensibilidade de 94,7% e especificidade de 97,2% (56). Outros estudos utilizando dispositivos médicos de inteligência artificial tem demonstrado bons resultados, principalmente nas formas moderada e grave da RD e com identificação de sinais específicos destas formas, como a presença de exsudatos (41,57,58).

O presente estudo teve algumas limitações. O número de retinografias analisadas foi inferior ao planejado devido à problemas técnicos com o retinógrafo, que levaram a perda de uma parcela das imagens já armazenadas. Houve também variação no número de imagens avaliadas em cada classe, porém o desbalanço foi compensado artificialmente pela geração de imagens sintéticas pelos algoritmos. Ademais, não foi possível utilizar um banco de imagens externo no treinamento do sistema classificador dentro do cronograma da pesquisa, o que ajudaria no processo de validação externa dos algoritmos analisados. Segundo Gulshan et al., o acesso a um grande banco de dados de imagens internacional de alta qualidade facilita a validação de modelos de aprendizado profundo, por conter dados de populações com características étnicas diferentes (57).

Uma questão relevante no Brasil, pela alta miscigenação da população, é a grande variação de coloração da retina, detalhe que se torna positivo por fornecer

mais informações aos algoritmos, e facilitar a diferenciação entre os componentes naturais do fundo de olho e os sinais da RD (40, 55). No presente estudo, 96% dos participantes se auto declararam “brancos”, o que minimizaria o efeito deste fator. No entanto, a auto declaração não exclui a possibilidade de miscigenação.

A maioria dos sistemas de *deep learning* validados utilizou bancos públicos de imagens externas que disponibilizam, em sua maioria, imagens de uma única etnia (57-59). Para verificar a influência do fator coloração de fundo, Li et al., estudaram quatro grupos étnicos com retinopatia diabética (chineses, malaio, australianos caucasianos e australianos indígenas), com diferentes graus de pigmentação retiniana fisiológica e concluíram que este fator não afetou a performance do algoritmo de aprendizado profundo testado. Segundo os autores, este resultado poderia ser extrapolado para a maioria das populações do mundo (40).

Apesar dos resultados obtidos no presente estudo serem promissores, ainda existem desafios a serem vencidos antes que a utilização de modelos de detecção automática de doenças pelo aprendizado de máquinas seja uma realidade na prática clínica. Um deles é a captação de imagens retinianas de boa qualidade, que possibilite a classificação correta da RD pelos algoritmos. As dificuldades são diversas: dilatação pupilar inadequada, opacidade dos meios transparentes do olho, problemas de contraste e foco, má técnica ou inexperiência do operador da câmera de retina. As taxas de imagem com baixa qualidade e sem condições de classificação chegam a 25% em alguns estudos (40,59-61). No entanto, evidências científicas tem mostrado que a própria inteligência artificial poderá resolver este problema num futuro próximo. Estudo brasileiro conseguiu bons resultados adaptando uma rede neural profunda para corrigir a qualidade das imagens da retina por meio de reprocessamento (61). Os autores sugerem que o sistema proposto tem potencial para ser implantado na rede de saúde.

Outra questão importante que deve ser considerada é como os modelos de IA podem se encaixar na rede de saúde. Para que a utilização deles seja efetiva na prevenção da cegueira pela RD, seria necessária uma reestruturação envolvendo custos de implantação, logística de gestão, políticas de saúde e aceitação por parte dos profissionais de saúde e pacientes.

Os algoritmos seriam incorporados ao sistema computacional do ponto de atendimento primário do paciente com suspeita de RD, que estaria equipado com

um retinógrafo tradicional ou um dispositivo portátil de captura de imagens retinianas. Outra opção seria o desenvolvimento de aplicativos móveis com os algoritmos, que pudessem ser disponibilizados aos profissionais de saúde distantes dos centros especializados em retina. Com o sistema montado, a triagem automatizada seria fácil, rápida e os resultados conhecidos no momento da triagem.

Estudo piloto feito na Austrália comparou a utilização de um modelo de triagem automatizado, onde um algoritmo de aprendizado profundo forneceu relatórios em tempo real dos resultados, com um modelo manual em que as imagens da retina foram transferidas para um centro especializado de classificação e os resultados repassados ao paciente somente duas semanas após a avaliação. Os achados demonstraram que 96% dos participantes se disseram satisfeitos ou muito satisfeitos com o modelo de triagem automatizado e cerca de 80% relataram preferir o modelo de triagem automatizado a despeito do modelo manual, sugerindo um bom nível de aceitação desse sistema (35).

A identificação da retinopatia diabética por aprendizado de máquinas representa importante tecnologia, oferecendo grande potencial para melhorar a eficiência e acessibilidade de programas de triagem de RD, particularmente em países em desenvolvimento onde o número e a localização de médicos especialistas é precária e a identificação dos pacientes que necessitam de atendimento mais rápido para evitar uma perda visual importante e debilitante, é imperativa.

A novidade do presente estudo foi a comparação de dois modelos de análise de imagem diferentes (OPF e RBM) para a detecção automática da RD, por meio da acurácia, sensibilidade e especificidade, e a demonstração de que a RBM teve melhor desempenho que o OPF, especialmente na sensibilidade, que é importante para o diagnóstico clínico. O presente estudo demonstrou ainda que a combinação de algoritmos pode ser uma estratégia para melhorar a performance da triagem de RD pela inteligência artificial.

Para pesquisas futuras, propõe-se utilizar uma base de dados maior e a geração de imagens sintéticas para melhorar o processo de treinamento, utilizando redes neurais profundas como as *GANs* (*generative adversarial nets*), já utilizadas em alguns estudos com vasos da retina (62, 63), que são capazes de gerar tantas imagens sintéticas quanto o usuário exigir, com boa qualidade. O desenvolvimento de um aplicativo móvel também está sendo planejado como uma próxima etapa desta linha de pesquisa.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Diantes dos resultados obtidos e nas condições experimentais deste estudo, podemos concluir que:

1. O RMB 1000 teve o melhor desempenho em termos de precisão diagnóstica ($89,47 \pm 2,64$), na análise geral.
2. O RMB 500 foi superior na detecção automática de sinais de retinopatia diabética nas retinografias (sensibilidade de 100%).
3. Quanto à especificidade, tanto RBM 1000 quanto OPF 1000 apresentaram 100%, ou seja, identificaram corretamente todas as imagens sem retinopatia diabética.
4. Os modelos de detecção automática de doenças pelo aprendizado de máquinas, especialmente o RBM, apresentaram boa precisão diagnóstica, sensibilidade alta e tem potencial para serem utilizados na triagem da retinopatia diabética.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-222.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes sobre tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus 2019-2020. São Paulo. Clannad; 2019.
3. Visual impairment and blindness. World Health Organization. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>. Acessado em 27 de janeiro 2020.
4. Bosco A, Lerário AC, Santos RF, Massote P, Galvão D, Franco ACHM et al. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(2):217-226.
5. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27:2540-2553.
6. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2013;50(1):1–20.
7. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Mechanisms of disease diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1227–1239.
8. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibberet R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2013;2013:1–13.
9. Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Warrenton (VA): Arlie House; september 29 to october 1, 1968. Washington, DC: US Government Printing Office (PHS Publ. no. 1890), 1968.
10. Diabetic Retinopathy Study Research Group. 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(5 Suppl):786-806.
11. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682.
12. Zhu W, Wu Y, Meng YF, Xing Q, Tao JJ, Lu J. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*. 2018 ;97(32):e11807.

13. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2653–2664.
14. Lightman S, Towler HM. Diabetic retinopathy. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):12–21.
15. Tong L, Vernon SA, Kiel W, Sung V, Orr GM. Association of macular involvement with proliferative retinopathy in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(5):388–394.
16. Browning DJ. Screening of Diabetic Retinopathy. In: Browning DJ, ed. *Diabetic Retinopathy: Evidence-based Management*: Springer; 2010:369-385.
17. Isaac D, Ávila M. Condições da retinopatia diabética no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo*. 2009; 20: 4-10.
18. Bosco A, Lerário A C, Soriano D et al. Retinopatia diabética. *Arq bras endocrinol metab*;2005; 49:217-27.
19. Morales PHA. Retinopatia diabetic. In: *Saúde ocular e prevenção da cegueira*. Kara-José N, Rodrigues MLV. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 2009; 99-104.
20. Nielsen KB, Lautrup ML, Andersen JKH, Savarimuthu TR, Grauslund J. Deep Learning-based Algorithms in Screening of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review of Diagnostic Performance. *Ophthalmology Retina*. 2018.
21. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
22. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
23. Tufail A, Rudisill C, Egan C, et al. Automated diabetic retinopathy image assessment software: diagnostic accuracy and cost-effectiveness compared with human graders. *Ophthalmology*. 2017;124(3):343-351.
24. Oliveira CM, Cristovao LM, Ribeiro ML, Abreu JR. Improved automated screening of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2011;226(4):191-197.
25. Philip S, Fleming AD, Goatman KA, Fonseca S, McNamee P, Scotland GS *et al*. The efficacy of automated "disease/no disease" grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(11):1512-1517.
26. Bhaskaranand M, Ramachandra C, Bhat S, Cuadros J, Nittala MG, Sadda S *et al*. Automated diabetic retinopathy screening and monitoring using retinal fundus image analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(2):254-261.
27. Bouhaimed M, Gibbins R, Owens D. Automated detection of diabetic retinopathy: results of a screening study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:142-148.

28. Niemeijer M, Abramoff MD, van Ginneken B. Information fusion for diabetic retinopathy CAD in digital color fundus photographs. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28:775-785.
29. Fleming AD, Goatman KA, Philip S, Williams GJ, Prescott GJ, Scotland GS *et al*. The role of haemorrhage and exudate detection in automated grading of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:706-711.
30. Goatman K, Charnley A, Webster L, Nussey S. Assessment of automated disease detection in diabetic retinopathy screening using two-field photography. *PLoS One*. 2011;6(12):e27524.
31. Ribeiro L, Oliveira CM, Neves C, Ramos JD, Ferreira H, Cunha-Vaz J. Screening for diabetic retinopathy in the Central Region of Portugal. Added value of automated "disease/no disease" grading. *Ophthalmologica*. 2015;233(2):96-103.
32. Soto-Pedre E, Nevea A, Millan S, *et al*. Evaluation of automated image analysis software for the detection of diabetic retinopathy to reduce the ophthalmologists' workload. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(1):e52-e56.
33. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. A Proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence. August 31, 1955. *AI Magazine*. 2006;27(4):12-14.
34. Lobo, LC. Inteligência Artificial e Medicina. *Rev. bras. educ. med*. 2017;41(2):185-193.
35. Keel S, Lee PY, Scheetz J, Li Z, Kotowicz MA, MacIsaac RJ, He M. Feasibility and patient acceptability of a novel artificial intelligence-based screening model for diabetic retinopathy at endocrinology outpatient services: a pilot study. *Scientific Reports*. 2018;8:4330.
36. Abramoff MD, Niemeijer M, Russell SR. Automated detection of diabetic retinopathy: barriers to translation into clinical practice. *Expert Review of Medical Devices*. 2010;7:2, 287-296.
37. Fukushima K. Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biol Cybern*. 1980:193-202.
38. Szegedy C, Liu W, Jia Y *et al*. Going deeper with convolutions. 2014.
39. Grewal PS, Oloumi F, Rubin U, Tennant MTS. Deep learning in ophthalmology: a review. *Can J Ophthalmol*. 2018 Aug;53(4):309-313.
40. Li Z, Keel S, Liu C, He Y, Meng W, Scheetz J, Lee PY, Shaw J, Ting D, Wong TY, Taylor H, Chang R, He M. An Automated Grading System for Detection of Vision-Threatening Referable Diabetic Retinopathy on the Basis of Color Fundus Photographs. *Diabetes Care*. 2018;41:2509-2516.
41. Yang W-H, Zheng B, Wu M-N, Zhu S-J, Fei F-Q, Weng M, Zhang X, Lu P-R. An

- Evaluation System of Fundus Photograph-Based Intelligent Diagnostic Technology for Diabetic Retinopathy and Applicability for Research. *Diabetes Ther.* 2019;10:1811-1822.
42. Papa JP, Falcão AX, Suzuki CTN. Supervised pattern classification based on optimum-path forest. *International Journal of Imaging Systems and Technology.* 2009;19:120–131.
43. Papa JP, Spadotto A, Falcao A, Pereira J, "Optimum path forest classifier applied to laryngeal pathology detection," in *Systems, Signals and Image Processing.* 2008. IWSSIP 2008. 15th International Conference on, june 2008, pp. 249 –252.
44. Hinton GE, Sejnowski TJ, "Optimal Perceptual Inference. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Washington, 1983.
45. Parker SP. "GPU implementation of a deep learning network for image recognition tasks," Iowa, 2012.
46. Sivanandam S, Deepa SN. *Introduction to Neural Networks Using Matlab 6.0.* India: Tata McGraw-Hill Education, 2006, p. 656.
47. Duda RO, Hart PE, Stork DG. *Pattern Classification, Second Edition ed.,* New York: John Wiley & Sons, 2001.
48. Fischer A, Igel C, "Training Restricted Boltzmann Machines: An Introduction," *Pattern Recognition.* 2014; 47: 25-39.
49. Salakhutdinov R, Hinton GE. "Deep boltzmann machines," em *Proceedings of the international conference on artificial intelligence and statistics*, Cambridge, 2009.
50. Bruno GV. *Reconstrução e reconhecimento de imagens binárias utilizando o algoritmo Máquina de Boltzmann.* Uberlândia. Dissertação [mestrado em Engenharia Elétrica.] - Universidade Federal de Uberlândia; 2016.
51. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KK. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J.* 2016;22(5):486-95.
52. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-806.
53. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766- 785
54. Brown AF, Jiang L, Fong DS, et al. Need for eye care among older adults with diabetes mellitus in fee for-service and managed Medicare. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:669–75.
55. Wong TY, Bressler NM. Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening. *JAMA* 2016;316(22):2366-2367.
56. Nagasawa T, Tabuchi H, Masumoto H, Enno H, Niki M, Ohara Z, *et al.* Accuracy of

ultrawide-field fundus ophthalmoscopy-assisted deep learning of detecting treatment-naïve proliferative diabetic retinopathy. In *Ophthalmol.*2019;(39): 2153-2159.

57. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016; 316(22):2402-2410.

58. Khojasteh P, Passos Júnior LA, Carvalho T, Rezende E, Aliahmad B, Papa JP et al., Exudate detection in fundus images using deeply learnable features, *Computers in Biology and Medicine* 2018;104 (1): 62-69.

59. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med.* 2003;20:467–474.

60. Scanlon PH, Foy C, Malhotra R, Aldington SJ. The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening. *Diabetes Care* 2005;28:2448–2453.

61. MacGillivray TJ, Cameron JR, Zhang Q, El-Medany A, Mulholland C, Sheng Z, et al. Suitability of UK Biobank Retinal Images for Automatic Analysis of Morphometric Properties of the Vasculature, *PLOS ONE* 2015;10(5):e0127914.

62. Costa P, Galdran A, Meyer MI, et al. End-to-End Adversarial Retinal Image Synthesis. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018;37(3):781-791.

63. Zhao H, Li H, Maurer-Stroh S, Cheng L. Synthesizing retinal and neuronal images with generative adversarial nets. *Med Image Anal.* 2018;49:14-26.

Anexos

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética da FMB – UNESP.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Comitê de Ética
em Pesquisa

nº 33

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de novembro de 2011.

Of. 521/2011

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª Regina El Dib
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
da Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª. Regina,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 4006-2011) "Diagnóstico de retinopatia diabética utilizando floresta de caminhos ótimos", a ser conduzido por André Franco Pagnin, orientado por Vossa Senhoria, co-orientado pela Profª Drª Eliane Chaves Jorge, recebeu do relator, parecer favorável, aprovado em reunião de 07/11/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO** Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP.

DEPTO. OFT/ORL/CCP

Botucatu, 12 de setembro de 2017.

Ilma, Sra.

Profa. Dra. Silvana Andrea Molina Lima

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - FMB

Prezada Senhora,

Venho por meio deste solicitar que o projeto de pesquisa intitulado: “Diagnóstico de retinopatia diabética utilizado floresta de caminhos ótimos” projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu anterior a Plataforma Brasil, que tinha como Pesquisador Principal André Franco Pagnin, Orientadora Profa. Dra. Regina El Dib e Co-orientadora Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge, seja alterado agora para Pesquisadora Principal Lidiane Ribeiro Santos e Orientadora Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge, devido a desistência do Pesquisador Principal André Franco Pagnini e transferência da Profa. Dra. Regina El Dib para a Unidade da UNESP de São José dos Campos. Além disso incluiremos o projeto de pesquisa na Plataforma Brasil em data futura, precisando desse documento para a inscrição da Dra. Lidiane Ribeiro Santos na Pós-graduação.

Atenciosamente,

Santo

Lidiane Ribeiro Santos

DE ACORDO

Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge

Orientadora

Faculdade de Medicina de Botucatu

Depto. Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18603-970 Botucatu São Paulo Brasil

Tel /Fax 55 14 3811 6256 / 3811 6081 e-mail: oftalmo@fmb.unesp.br

5:59 13/09/2017 0000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP

Anexo 2. Formulário de Anamnese utilizado para extrair informações clínicas dos pacientes incluídos no estudo.

Características do Paciente	• Idade • Paciente	• Sexo
Características Oculares	• AV Sem Correção	• AV Com Correção
Queixas Oculares	• Dor • Sensação de corpo estranho • Hiperemia • Bav pp • bav pl • Dor de cabeça • olho vermelho	• Fotofobia • Prurido • Lacrimejamento • Ardência • Embaçamento • Coceira • Moscas volantes • Secreção
Antecedentes Pessoais	• DM • Has • Dm+has • Etilismo • Tabagismo • Reumatismo	• Asma • Vitiligo • Tuberculose • Anemia • Mal de Parkinson • Outros
Antecedentes Familiares	• DM • Has • Dm+has • Etilismo • Tabagismo • Reumatismo	• Asma • Vitiligo • Tuberculose • Anemia • Mal de Parkinson • Outros
Antecedentes	• Trauma	• Triquíase (laser)

Oculares	• Pterigio	• Herpes
Pessoais	• Calazio	• Toxoplasmose
	• Hordéolo	• Cbc
	• Dcr	• Nistagmo
	• Úlcera	• Entropio
	• Conjuntivite	• Cx refrativa
	• Catarata	• Ptose
	• Descolamento de retina	• Trombose de veia central
	• Cirurgia oftalmológica	• Uveíte
	• Glaucoma	• Correção óptica
	• Estrabismo	• Outros
Antecedentes	• Trauma	• Triquíase (laser)
Oculares	• Pterigio	• Herpes
Familiares	• Calazio	• Toxoplasmose
	• Hordéolo	• Cbc
	• Dor	• Nistagmo
	• Úlcera	• Entropio
	• Conjuntivite	• Cx refrativa
	• Catarata	• Ptose
	• Descolamento de retina	• Trombose de veia central
	• Cirurgia oftalmológica	• Uveíte
	• Glaucoma	• Correção óptica
	• Estrabismo	• Outros

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: Identificação da Retinopatia Diabética utilizando Floresta de Caminhos Ótimos (OPF) sob execução da Profa Dra Eliane Chaves Jorge, da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu.

A Retinopatia Diabética (RD) é uma das principais causas de cegueira no mundo. O objetivo desta pesquisa é descobrir se você tem retinopatia diabética e estudar o uso do OPF como uma forma alternativa de identificação da doença, o que poderá auxiliar o especialista no diagnóstico mais prematuro e assim, proporcionar um tratamento mais adequado, possibilitando uma redução nos riscos de perda de visão.

Os procedimentos de coleta de dados serão os seguintes: inicialmente você responderá algumas perguntas para verificar os seus dados clínicos e oftalmológicos, queixas, antecedentes sistêmicos, antecedentes oculares, pessoais e familiares. Em seguida, você passará por um exame da retina no retinógrafo, onde serão extraídas imagens que serão analisadas pelo software OPF. Em caso de dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

Desconfortos, riscos e benefícios: O exame não traz nenhum desconforto ou risco para você e sim benefício para a sua saúde, uma vez que todo paciente diabético precisa passar por um exame da retina.

Forma de acompanhamento e assistência: Se após os exames, for encontrada alguma alteração decorrente da retinopatia diabética, você será orientado e convidado a fazer o tratamento adequado no Hospital das Clínicas da FMB – UNESP.

Garantia de Esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

A pesquisadora irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame e do questionário serão enviados para você, caso desejar. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada pela pesquisadora e outra será

fornecida a você.

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira.

As pesquisadora será responsável pela guarda dos dados, os quais ficarão sob custódia por um prazo de 5 anos (Atendendo a Resolução 196/96)

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora certificou-me de que todos os dados pessoais serão confidenciais e qualquer dúvida adicional que eu tenha, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FMB, através do fone: (14) 3811-6143. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____ ____/____/____	_____ _____ _____
Nome do Participante	Assinatura Data

_____ ____/____/____	_____ _____ _____
Nome da Pesquisadora	Assinatura Data

Profa Dra Eliane Chaves Jorge

Depto de Oft/ORL/CCP

Telefone: 38116256

elianej@fmb.unesp.br