

**Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD**

**Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO:**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO SOBRE USO DA  
FOTOGRAFIA DIGITAL DE RETINA NO RASTREAMENTO PARA  
RETINOPATIA DIABÉTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE.**

Porto Alegre

2015

**Este estudo é resultado do Trabalho de Conclusão do Curso de  
Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD – IATS**

**Elaboração**

**Prof<sup>a</sup>. Ângela Jornada Ben** – Médica de Família e Comunidade. Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e doutoranda em Epidemiologia nesta Instituição. Médica Teleconsultora do Projeto TelessaúdeRS. Professora Assistente do Departamento de Saúde Coletiva UFCSPA.

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Barreto dos Santos** – Médica. Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e Doutora em Epidemiologia pela UFRGS. Assessora de Planejamento e Avaliação no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Coordenadora do Programa Qualis HCPA. Professora Orientadora no Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde em EAD - IATS

## Declaração de potenciais conflitos de interesse

1. Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada, aceitou o que se segue de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade?
  - a) Reembolso por comparecimento a simpósio? Sim ( ) Não (x)
  - b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? Sim ( ) Não (x)
  - c) Honorários para organizar atividade de ensino? Sim (x) Não ( )
  - d) Financiamento para realização de pesquisa? Sim (x) Não ( )
  - e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? Sim ( ) Não (x)
  - f) Honorários para consultoria? Sim ( ) Não (x)
2. Durante os últimos cinco anos, você ou pessoa diretamente relacionada prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)
3. Você ou pessoa diretamente relacionada possui apólices ou ações de uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)
4. Você ou pessoa diretamente relacionada atuou como perito judicial sobre algum assunto de sua atividade? Sim ( ) Não (x)
5. Você ou pessoa diretamente relacionada tem algum outro interesse financeiro conflitante com a sua atividade? Sim ( ) Não (x)
6. Você ou pessoa diretamente relacionada poderiam ser beneficiados pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)
7. Você ou pessoa diretamente relacionada possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)
8. Você ou pessoa diretamente relacionada possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)
9. Você ou pessoa diretamente relacionada possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade dos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)
10. Você ou pessoa diretamente relacionada participa de partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar os resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

Caso você tenha respondido “sim” a quaisquer uma perguntas anteriores, favor declarar o interesse conflitante:

Recebi honorários para ministrar curso de formação de preceptores e Medicina de Família e Comunidade – EURACT em 2014.

Trabalho em projeto de pesquisa: Estudo de Acurácia da Fotografia Digital para Rastreamento de Retinopatia Diabética na Atenção Primária financiado pelo CNPq

Nome: Ângela Jornada Ben

Data: 06/03/2015

Assinatura:

\* Pessoa com a qual tenha laços familiares ou outra relação próxima.

## RESUMO EXECUTIVO

### **Intensidade das Recomendações**

Forte.

### **Tecnologia**

Fotografia Digital de Retina (FDR).

### **Indicação**

Rastreamento de Retinopatia Diabética.

### **Caracterização da tecnologia**

A Fotografia Digital de Retina é uma imagem bidimensional produzida por equipamento designado Retinógrafo e surgiu como uma alternativa de baixo custo para avaliação anual da retina de pacientes diabéticos em ambientes com difícil acesso ao oftalmologista.

### **Pergunta**

A análise da Fotografia Digital de Retina é acurada para ser utilizada no rastreamento da retinopatia diabética na atenção primária à saúde?

### **Busca e análise de evidências científicas**

A busca abrangeu revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que pesquisassem a acurácia da Fotografia Digital de Retina em relação às outras tecnologias utilizadas no rastreamento de retinopatia diabética na atenção primária à saúde (APS). Foi realizada busca na Biblioteca Cochrane, PubMed, LILACS, CRD com os descritores Digital[All Fields] AND Non-Mydriatic[All Fields]; (Diabetic Retinopathy) AND (Screening); Digital Non-Mydriatic Retinal. Após a busca, o título e resumo dos artigos foram avaliados. Os artigos selecionados pelo título e resumo, foram lidos na íntegra. A qualidade das evidências e a força de recomendação foram avaliados pelo Grading of Recommendations Assessment, Development em Evaluation (GRADE).

### **Resumo dos resultados dos estudos selecionados**

Dois estudos apresentaram nível de evidencia B e um nível de evidência C. A FDR apresentou sensibilidade entre 85 a 99,3% e especificidade entre 76,7 a 96%. Apesar dos estudos não terem nível A de evidencia, a FDR mostrou-se acurada para o rastreamento da retinopatia diabética na APS, apresentando também alta correlação com a Oftalmoscopia Indireta, que é o método utilizado atualmente para rastreamento, causando menor desconforto aos pacientes e maior adesão ao rastreamento.

### **Recomendações**

(x) Recomendação forte a favor da tecnologia

A análise da Fotografia Digital de Retina é acurada para rastrear pacientes com retinopatia diabética que necessitam de encaminhamento ao oftalmologista. Portanto, há forte recomendação para sua incorporação no rastreamento da retinopatia diabética na atenção primária à saúde (APS) no Sistema Único de Saúde (SUS).

## Sumário

1.	CONTEXTO .....	6
2.	PERGUNTA .....	6
3.	INTRODUÇÃO.....	6
3.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS .....	7
3.2	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA E DAS ALTERNATIVAS.....	8
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	12
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	13
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	14
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	15
7.1	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS .....	15
7.2	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS .....	16
8.	RECOMENDAÇÕES.....	22
9.	REFERÊNCIAS .....	24
10.	ANEXOS.....	26

## 1. Contexto

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações do diabetes mellitus e tem sido considerada a principal causa de cegueira em pessoas em idade produtiva. A prevalência de RD estimada, segundo revisão sistemática realizada em diabéticos adultos norte-americanos, europeus, australianos e asiáticos foi de 34,6%. (1) No Brasil, a prevalência na APS varia de 19,5 (2) a 38,4% (3). O rastreamento para detecção, avaliação da progressão da RD e tratamento oportunos reduz o risco de perda visual permanente a menos de 5% (4). Diante dos benefícios estimados do rastreamento para RD, o seu impacto na qualidade do cuidado aos diabéticos tem sido avaliado em estudos internacionais. Algumas técnicas têm sido utilizadas para a detecção de RD incluindo, Oftalmoscopia Direta ou Indireta; Angiografia Fluoresceínica; Fotografia Estereoscópica Colorida e Fotografia Digital de Retina. Ao longo da última década, a Fotografia Digital da Retina (FDR) surgiu como uma alternativa de baixo custo para avaliação anual da retina de pacientes diabéticos por um profissional técnico treinado em ambientes de difícil acesso ao oftalmologista. Não há avaliação sobre o uso da FDR para rastreamento de RD no Brasil. Neste sentido, justifica-se realizar parecer técnico-científico para identificar estudos sobre acurácia dessa tecnologia em cenários de atenção primária em outros países e avaliar se essas informações podem embasar a incorporação desta tecnologia na realidade brasileira. Assim, diante da revisão e análise da literatura, pretende-se avaliar o grau de recomendação para uso da Fotografia Digital de Retina no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. Pergunta

A análise da Fotografia Digital de Retina é acurada para ser utilizada no rastreamento da retinopatia diabética na atenção primária à saúde?

**População:** diabéticos tipo I e/ou II maiores de 18 anos.

**Intervenção:** Fotografia Digital de Retina para rastreamento de retinopatia diabética na atenção primária à saúde.

**Controle:** Fotografia Estereoscópica Colorida, Oftalmoscopia Direta ou Indireta, Angiografia Fluoresceínica e Videocâmeras de mão.

**Desfecho:** sensibilidade e especificidade para diagnóstico de retinopatia diabética.

### 3. Introdução

#### 3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

No Brasil, a prevalência de diabetes referida é de 3,6% na população geral (5). Isso representa, aproximadamente, 6 milhões de pessoas que necessitam de pelo menos uma avaliação oftalmológica anual para detecção de retinopatia diabética recomendada pelo Ministério da Saúde. Em contrapartida, o número de oftalmologistas no Brasil é de 15.719, a relação oftalmologista/habitantes é maior em estados com maior crescimento econômico e não está claro qual a porcentagem de oftalmologistas que atendem no SUS. Por isso, o número de consultas nessa especialidade não tem sido suficiente para atender a população de diabéticos no país. No Rio Grande do Sul, em especial Porto Alegre, observa-se uma demora superior a um ano para consulta com oftalmologista, pois todos os pacientes acima de 10 anos diagnosticados com diabetes tipo 2 e após cinco anos do diagnóstico para diabéticos tipo 1 são encaminhados. Entretanto, necessitariam de avaliação, acompanhamento e tratamento com oftalmologista apenas pacientes com retinopatia não proliferativa moderada a grave, retinopatia proliferativa e edema macular que representam aproximadamente de 7,1 a 12,8% dos pacientes com retinopatia (6). Uma das principais motivações para o rastreamento de RD é a eficácia estabelecida da panfotocoagulação em pacientes com RD proliferativa com redução de 50% no risco de evolução para perda visual grave (7). Dois grandes estudos, Wisconsin Epidemiological Study Diabetic Retinopathy (WESDR) (8) e Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (9), mostraram grande benefício da fotocoagulação focal em pacientes com RD não proliferativa grave e edema macular. Com base na evidência clínica e relação custo-benefício, a partir da década de 1990, a *American Academy of Ophthalmology* e a *American Diabetes Association* passaram a recomendar avaliações oftalmológicas anuais para todos os pacientes com diabetes.

Assim, um processo de rastreamento que identifique os portadores de retinopatia diabética reduziria a demanda por consultas com oftalmologista. Esta mudança na logística de atendimento permitiria um encaminhamento assertivo dos casos de risco de perda visual otimizando o acesso ao oftalmologista.

### 3.2 Descrição da tecnologia avaliada e das alternativas

Segundo a *British Diabetic Association* uma tecnologia é adequada para o rastreamento quando apresenta sensibilidade mínima de 80%, especificidade 95% e índice de falha menor que 5%. Embasados nesses parâmetros, algumas tecnologias têm sido estudadas para utilização no rastreamento da retinopatia diabética incluindo, Fotografia Digital de Retina com ou sem midríase associada a *software* específico para leitura de microaneurismas; Fotografia Estereoscópica Colorida digital ou em filme, Oftalmoscopia Direta ou Indireta; Angiografia Fluoresceínica e Videocâmeras de Mão.

#### a) Tecnologia Avaliada:

A **Fotografia Digital de Retina (FDR)** é uma imagem bidimensional produzida por equipamento designado Retinógrafo e vem sendo utilizada para detectar pacientes com retinopatia diabética e edema macular que necessitam de avaliação por oftalmologista. Os principais Retinógrafos disponíveis são fabricados pelas empresas: Canon®, Topcon®, Nidek®, Kowa®, Zeiss® e alguns deles, registrados na Anvisa, estão descritos na Tabela 1. Os preços desse equipamento variam conforme marca e modelo. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) adquiriu modelo Canon® CR2 por R\$94.000,00. Nova pesquisa de preços, realizada pelo setor de compras do HCPA em 2013, orçou o valor do equipamento Zeiss® em R\$138.000,00. O valor da retinografia com foto pago pelo SUS, consultado no site do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) é R\$24,68. A FDR tem se mostrado conveniente para os pacientes, pois emite pouca quantidade de flash, não causa borramento visual após o exame, sua realização leva apenas alguns minutos podendo ser realizada em unidades de atenção primária por profissionais treinados possibilitando maior adesão ao rastreamento pelos pacientes. Raramente, requer dilatação pupilar medicamentosa, sendo essa necessária para pacientes acima de 70 anos (6) ou para pacientes com pupilas menores que 4mm de diâmetro. Entre as vantagens da Fotografia Digital de Retina estão a facilidade na obtenção das fotos, no arquivamento e na transmissão das imagens. O profissional treinado pode obter fotografias de um ou mais campos visuais, sob midríase ou não, e



repetí-las no momento do exame se as fotos não apresentarem qualidade satisfatória. Após obtenção da imagem, pode-se avaliar cada fotografia através de um monitor de alta resolução ou as mesmas podem ser transferidas eletronicamente a um centro de classificação para a avaliação. Além disso, há estudos sobre sistemas automatizados de classificação das imagens por *softwares* os quais podem agilizar ainda mais o processo de rastreamento. É potencialmente custo-efetiva (10) em relação a não rastrear, pois permite o encaminhamento de pacientes selecionados que necessitarão de tratamento com oftalmologista. Além da retinopatia diabética, a FDR também permite identificar outras doenças oculares como degeneração macular e drusas, mas não substitui exame oftalmológico completo.

#### **b) Tecnologias Alternativas:**

A **Fotografia Estereoscópica Colorida** (*Seven Standard Field Stereoscopic Colour Fundus Photographs*) é uma imagem tridimensional (estereoscópica) produzida por Retinógrafo e é considerada como **padrão-ouro** para avaliação da retina em pacientes diabéticos. Exige dilatação da pupila para sua realização. As imagens são digitais ou capturadas em filme 35-mm Kodak Ektachrome 64 slide (11). Embora seja uma técnica acurada e reproduzível, exige treinamento de fotógrafos para obtenção das imagens e de treinamento de leitores das fotografias. Devido ao seu processo logístico complexo, demorado e ao desconforto causado ao paciente pela dilatação pupilar e obtenção de, no mínimo, 7 fotos de cada olho necessários à imagem tridimensional, essa tecnologia tem sido utilizada apenas como padrão-ouro na validação de outros instrumentos. Não há no SIGTAP informação sobre esse tipo de fotografia para rastreamento de RD no SUS.

A **Oftalmoscopia** é o exame que permite a visualização da retina e seus componentes: vasos, disco óptico e mácula de forma direta ou indireta, de acordo com a técnica e aparelhos utilizados. A Oftalmoscopia Direta não dilatada, especialmente realizada por não-oftalmologistas, tem baixa sensibilidade em relação à Fotografia Estereoscópica Colorida, considerada padrão-ouro para detecção e classificação da retinopatia diabética (12), não sendo adequada para o rastreamento da retinopatia (13). A **Oftalmoscopia**

**Indireta** é feita com auxílio da lâmpada de fenda (lentes de 60D, 78D ou 90D) ou com auxílio do capacete de Skepens sendo realizada apenas por oftalmologista e vem sendo utilizada para o rastreamento de retinopatia diabética. Os preços da Lâmpada de fenda e capacete de Skepens variam de R\$12.000,00 a 20.000,00 conforme pesquisa em site de compras de equipamentos na internet. O valor do procedimento (Biomicroscopia de fundo de olho) pago pelo SUS é de R\$12,34 conforme informado no site SIGTAP.

**Angiografia fluoresceínica** é um exame que produz uma imagem bidimensional através da administração endovenosa de um contraste chamado Fluoresceína. É necessária dilatação pupilar. Permite estudar as características do fluxo sanguíneo nos vasos da retina e coróideia e avaliar a sua integridade funcional. A imagem é produzida por Retinógrafo. Este exame somente é realizado por oftalmologista em centros especializados. O valor do procedimento pago pelo SUS é de R\$64,00 conforme informado no site SIGTAP.

**Videocâmeras de Mão** (*Hand-held digital colour videocamera - MediTell®*) também vem sendo testadas para o rastreamento da retinopatia diabética; entretanto, Saari *et al.* demonstraram que este método tem sensibilidade de 6,9% e aproximadamente 92% das imagens foram de baixa qualidade e não puderam ser graduadas, não sendo adequadas para o rastreamento.

**Tabela 1 – Descrição de retinógrafos registrados na Anvisa**

<b>Canon CR2 ®</b>	Registro Anvisa: 80497810007 <ul style="list-style-type: none"><li>- Não Midriático</li><li>- Tipo de fotografia: Colorido, Digital Red-Free, Digital Cobalto</li><li>- Ângulo de visão de 45 graus</li><li>- Ampliação de 2X</li><li>- Tamanho de pupila mínimo: 4 mm de diâmetro (3.3 mm em modo SmallPupil)</li><li>- Fonte de luz de flash: LED Branco</li><li>- Fixação interna (verde)</li><li>- Resolução 18.1 Megapixel (Câmera Canon 50D Retina):</li><li>- Monitor embutido na câmera: 3.0 polegadas, colorido</li><li>- Faixa de ajuste do foco: Sem lente de compensação: -10 à +15D</li><li>- Com lente de compensação "-": -31 à -7D</li><li>- Com lente de compensação "+": +11 à +33D</li></ul> Computador: <ul style="list-style-type: none"><li>- Fabricante DELL</li><li>- Processador Intel Core i5</li><li>- Memória 4G</li><li>- HD 1 Tb (RAID1 Espelhamento)</li><li>- Monitor 19"</li><li>- Windows 7 Inglês</li></ul> Características Físicas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Dimensões (L x P x A): 305 mm x 500 mm x 473 mm</li><li>- Peso: Aproximadamente 15 Kgs</li></ul>
<b>Topcon ®</b> <b>TRC-NW 200; TRC-NW6S; TRC-NW8; TRC-50 DX; TRC-50 DX ICG</b>	Registro Anvisa: 10354340024 <ul style="list-style-type: none"><li>- Não Midriático</li><li>- Ângulo de visão de 45 e 30 graus</li><li>- Tamanho de pupila mínimo: 45° 4mm de diâmetro, 30° 3,7mm.</li><li>- Flash automático</li><li>- 8 pontos de fixação interna periférica</li><li>- Faixa de ajuste do foco: Sem lente de compensação: -13D to +12D</li><li>- Com lente de compensação "-": -12D à -33D</li><li>- Com lente de compensação "+": +9D à +40D</li></ul>
<b>Nidek ®</b> <b>ARK-510A; ARK-560A; ARK-530A</b>	Registro Anvisa: 80625080011; 80625080010 Método de imagem da zona da pupila. Câmera CCD de alta sensibilidade. Medição rápida e precisa da córnea. Rastreamento 3D e disparo automático. Tela 5.7 polegadas LCD colorida.

## 4. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca na Biblioteca Cochrane, PubMed, LILACS, CRD com os descritores Digital[All Fields] AND Non-Mydriatic[All Fields]; (Diabetic Retinopathy) AND (Screening); Digital Non-Mydriatic Retinal. Após a busca, o título e resumo dos artigos foram avaliados. Os artigos selecionados pelo título e resumo, foram lidos na íntegra. A Tabela 2 mostra os resultados da estratégia de busca de acordo com as bases de dados pesquisadas e termos utilizados.

### Descritores identificados conforme questão PICO:

**População:** Diabetic Retinopathy (MeSH) OR Diabetic Retinopathy [Text Word]

**Intervenção:** Digital Non-Mydriatic Retinal [Text Word]; screening

**Controle:** Ophthalmoscopy (MeSH) OR Fluorescein Angiography (MeSH) OR Stereoscopic Photography [Text Word]

**Desfecho:** sensibility specificity [Text Word]

<b>Tabela 2 – Resultados da estratégia de busca de acordo com as bases de dados pesquisadas e termos utilizados.</b>			
<b>Base de Dados</b>	<b>Descrição da busca</b>	<b>Número de estudos encontrados</b>	<b>Número de estudos selecionados</b>
Pubmed	Digital[All Fields] AND Non-Mydriatic[All Fields]	59	31
Cochrane	Diabetic and Retinopathy and Screening	203	38
	Digital Non-Mydriatic Retinal	0	0
LILACS	Diabetic and Retinopathy and Screening	104	3
	Digital Non-Mydriatic Retinal	1	0
CRD	(Diabetic Retinopathy) AND (Screening)	53	26
	Digital Non-Mydriatic Retinal	0	0
Total geral		420	98
Estudos não encontrados na íntegra			27
Estudos encontrados na íntegra			71
Duplicados			24
Total de estudos avaliados			3

## 5. Critérios de seleção e exclusão de artigos

Foram definidos os seguintes critérios de seleção de artigos:

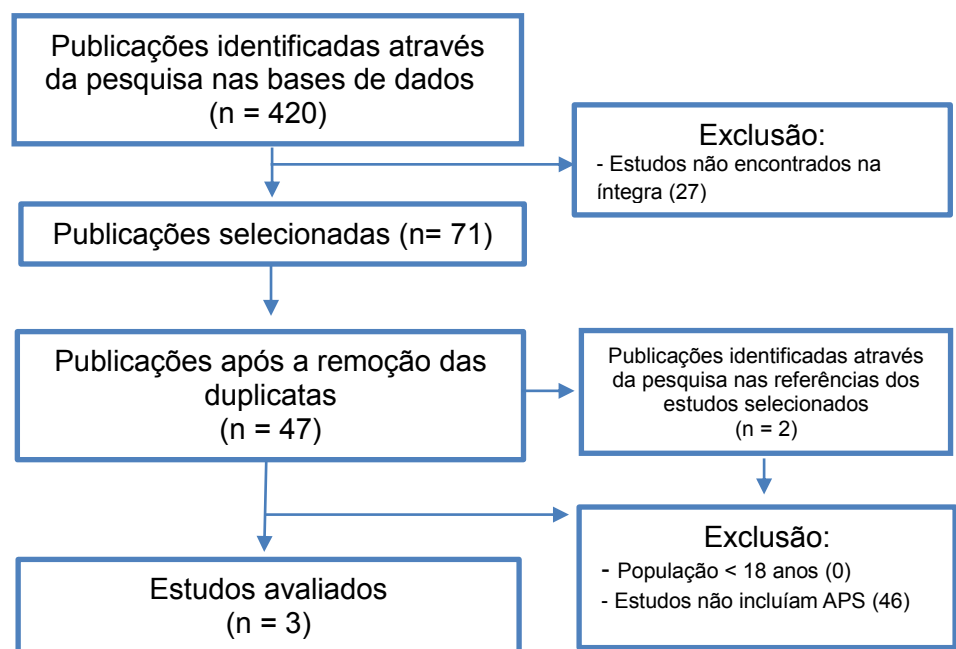
- Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais sobre acurácia da Fotografia Digital de Retina no rastreamento de retinopatia diabética em APS.

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão de artigos:

- Estudos em população menor de 18 anos.
- Estudos que não foram realizados na APS.
- Estudos não encontrados e/ou não disponibilizados na íntegra.

O quadro 1 apresenta fluxograma de seleção dos estudos de acurácia da Fotografia Digital de Retina.

**Quadro 1 - Fluxograma de Seleção dos Estudos de Acurácia da Fotografia Digital de Retina**



## 6. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade dos estudos e a força de recomendação foram avaliadas pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O GRADE inicia a classificação a partir do delineamento dos estudos. Ensaios clínicos randomizados iniciam com alta qualidade e estudos observacionais com qualidade de evidencia baixa. Entretanto, estudos de acurácia de testes com delineamentos transversais e ou de corte podem iniciar com classificação alta. A partir da classificação inicial, alguns fatores podem aumentar ou reduzir a qualidade da evidência. É importante lembrar que a acurácia de um teste é um desfecho intermediário. Por isso, esse tipo de estudo pode apresentar baixa qualidade, mesmo não apresentando sérias limitações se não houver associação das medidas de acurácia aos desfechos importantes para os pacientes. Assim, inferir recomendações sobre desfechos que tenham impacto na qualidade de vida dos pacientes a partir de estudos de acurácia exige que a tecnologia avaliada identifique uma doença que disponha de tratamento eficaz, reduza efeitos adversos ou ansiedade do paciente frente ao teste e favoreça bem-estar ao paciente com informações prognósticas como no rastreamento da retinopatia diabética. A Tabela 3 apresenta o resultado da avaliação da qualidade dos estudos selecionados. No Anexo I estão descritos os critérios GRADE utilizados para avaliação da qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica e no Anexo II, a Tabela 7, mostra o Perfil GRADE. Foram selecionados três estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Um estudo apresentou nível de evidência C e dois apresentaram nível de evidencia B. O estudo de Mizrachi *et al.* inicia com classificação da qualidade alta (A) sendo reduzida para baixa (C) por não terem sido descritos se houve cegamento dos avaliadores e os intervalos de confiança dos resultados. O estudo de Lopez-Bastida *et al.* inicia com classificação da qualidade alta (A). A qualidade da evidência foi reduzida para moderada (B), por terem sido excluídas da análise as FDR de baixa qualidade. O estudo de Scanlon *et al.* inicia com classificação da qualidade alta (A) sendo reduzida para moderada (B) pois os autores não discutiram sobre implicações importantes dos resultados para os pacientes.

<b>Tabela 3 – Resultado da Avaliação da Qualidade da Evidência dos Estudos Selecionados conforme Critérios GRADE</b>	
<b>Estudos N=3</b>	<b>Nível de Evidência</b>
Mizrachi <i>et al.</i>	C
Lopez-Bastida <i>et al.</i>	B
Scanlon <i>et al.</i>	B

## 7. Resultados dos estudos selecionados

### a. Apresentação dos resultados

Os resultados sobre a acurácia da Fotografia Digital de Retina no rastreamento da retinopatia diabética na APS estão apresentados na Tabela 4 e serão discutidos a seguir.

<b>Tabela 4 – Resultados sobre Acurácia da Fotografia Digital no Rastreamento da Retinopatia Diabética na APS</b>								
Autores	Ano	População	Intervenção	Comparação	S (%) (IC95%)	E (%) (IC95%)	VPP (%) (IC95%)	K (IC95%)
Mizrachi <i>et al.</i>	2014	362 pacientes DM2 > 18 anos 8 de unidade APS Israel	Dois campos Fotografia Digital de Retina não- midriática	Avaliação por oftalmologista	99,3 -	88,3 -	85,3 -	0,77 -
Lopez- Bastida <i>et al.</i>	2007	773 pacientes DM 1 e 2 > 18 anos de unidades APS Espanha	Dois campos Fotografia Digital de Retina não- midriática	Oftalmoscopia indireta	92 (90 – 94)	96 (95 – 98)	95 (93 – 97)	0,89 -
Scanlon <i>et al.</i>	2003	1542 pacientes DM 1 e 2 >18 anos de unidades APS Reino Unido	Um campo Fotografia Digital de Retina não- midriática	Oftalmoscopia Indireta	85 (80,9 – 91,1)	76,7 (74,5 – 78,9)	32,7 (28,4 – 37,0)	0,67 -

APS= atenção primária à saúde; S=sensibilidade; E=especificidade; VPP=valor preditivo positivo; K=coeficiente de correlação Kappa; IC95%= intervalo de confiança de 95%; DM=diabéticos

## **b. Interpretação dos resultados**

O Primeiro estudo de Mizrachi *et al.* (6) abrangeu 362 pacientes diabéticos tipo 2, maiores de 18 anos que já haviam realizado rastreamento com FDR em 8 unidades de APS em Negev, Israel. Os pacientes foram selecionados aleatoriamente conforme cálculo amostral embasado na prevalência de 33% de retinopatia diabética (RD). Os pacientes com RD e sem RD identificados no rastreamento, foram divididos em dois grupos sendo submetidos a nova fotografia digital de retina (FDR). A FDR obtida em dois campos visuais sem midríase por fotógrafo treinado foi classificada por oftalmologista conforme qualidade das imagens e graus de retinopatia segundo critérios da Academia Americana de Oftalmologia. Após, essa classificação foi comparada à avaliação realizada por oftalmologista num período que não excedeu 12 meses. Os autores concluíram que houve alta correlação entre os métodos (Kappa=0,773) e que a FDR tem adequada sensibilidade (99,3%) e especificidade (88,3%) para o rastreamento da RD, com um VPP de 85,3%. Além disso, os autores discutem a respeito da potencial custo-utilidade do rastreamento com FDR citando estudo de Javitt *et al.* o qual utilizou a Oftalmoscopia Indireta no rastreamento da RD obtendo razão de custo-utilidade (RCU) de \$3,190 (R\$ 8,279,33) por ano de vida ganho com qualidade (QALY) e razão de custo efetividade (RCE) de \$1,757 (R\$ 4.560,12) por ano de vida com visão preservada (14) considerando como limiar de disposição a pagar de \$20,000/QALY. Os autores ainda relatam que o rastreamento reduziu em 42% os encaminhamentos ao oftalmologista e que a idade acima de 70 anos está associada com pior qualidade das fotos na análise multivariável por regressão logística.

O estudo realizado por Lopez-Bastida *et al.* (15) arrolou consecutivamente 773 pacientes diabéticos tipo 1 e 2, maiores de 18 anos de unidades de APS na Espanha. Os pesquisadores selecionaram os pacientes conforme cálculo amostral embasado na prevalência de encaminhamento por RD de 10%. A FDR obtida em dois campos visuais sem midríase por oftalmologista foi classificada por este conforme qualidade das imagens e graus de retinopatia segundo critérios do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Após, essa classificação foi comparada à avaliação realizada por oftalmologista



através da Oftalmoscopia Indireta. Os avaliadores foram cegados. Os autores concluíram que houve alta correlação entre os métodos (Kappa=0,89). A FDR em dois campos visuais sem midríase apresentou adequada sensibilidade de 92% (IC 95%: 90 a 94), especificidade de 96% (IC 95%: 95 a 98) e VPP de 95% (IC 95%: 93 a 97) para o rastreamento da RD na APS.

No estudo de Scanlon *et al.*, (16) 3091 pacientes diabéticos tipo 1 e 2, maiores de 18 anos foram selecionados de forma aleatória nas unidades de APS no Reino Unido. Para o cálculo amostral foi utilizada a taxa estimada de falha da Fotografia Digital de Retina de 15%. As fotografias foram obtidas em um campo visual sem midríase em 1542 pacientes e em dois campos visuais com midríase em 1549 pacientes por enfermeira treinada sendo classificadas por oftalmologista conforme qualidade das imagens e graus de retinopatia segundo critérios do Gloucestershire adaptado da *European Working Party Guidelines*. Após, essa classificação foi comparada à avaliação realizada por oftalmologista através da Oftalmoscopia Indireta. Os avaliadores foram cegados e treinados sendo validado seu treinamento através de comparação com a Fotografia Estereoscópica. Os autores concluíram que houve adequada correlação entre os métodos (Kappa=0,67). A FDR em um campo visual sem midríase apresentou sensibilidade de 86% (IC 95%: 80,9 a 91,1); especificidade de 76,7% (IC 95%: 74,5 a 78,9); VPP de 32,7% (IC 95%: 28,4 a 37,0); VPN de 97,7% (IC 95%: 96,8 a 98,6) e a taxa de falha de 19,7% (CI 95%: 18,4 a 21,0). A FDR em dois campos visuais com midríase apresentou sensibilidade de 87,8% (IC 95%: 83 a 92,6); especificidade de 86,1% (IC 95%: 84,2 a 87,8); VPP de 45,4% (IC 95%: 40,2 a 50,6); VPN de 98,2% (IC 95%: 97,4 a 99) e taxa de falha de 3,7%. Taxa de falha foi definida como percentagem de pacientes com leitura das fotografias não possível devido à baixa qualidade das fotos em um dos dois olhos, a menos que a retinopatia fosse encontrada em um dos dois olhos. Assim, os autores recomendam a incorporação da FDR em dois campos com midríase no rastreamento da RD na APS, pois essa tecnologia satisfaz dois dos parâmetros de rastreamento estabelecidos pela *British Diabetic Association* de apresentar sensibilidade mínima de 80%, especificidade 95% e índice de falha menor que 5%.

Os resultados desses três estudos foram semelhantes aos resultados de estudos de acurácia da FDR realizados em ambulatórios especializados em

diabetes, em retinopatia ou doenças da retina. Uma revisão de Williams *et al.* (17) buscou estudos entre 1968 e 2001 que avaliassem a FDR em um campo visual sem midríase como rastreamento da RD e encontrou três estudos que compararam a FDR com a Fotografia Estereoscópica com nível I de qualidade de evidência e 4 estudos que compararam a FDR com a Oftalmoscopia Indireta com nível II de qualidade de evidência. A sensibilidade e especificidade da FDR em relação à fotografia estereoscópica estão apresentadas na Tabela 5.

<b>Tabela 5 – Resultados sobre Acurácia da Fotografia Digital no Rastreamento da Retinopatia Diabética em Cenários Especializados</b>						
Autores	Ano	População	Intervenção	Comparação	S (%)	E (%)
Pugh <i>et al.</i>	1993	352	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Fotografia estereoscópica	61	85
Taylor <i>et al.</i>	1999	118	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Fotografia estereoscópica	72	88
Lin <i>et al.</i>	2002	197	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Fotografia estereoscópica	78	86
Williams <i>et al.</i>	1986	62	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Oftalmoscopia indireta	96	98
Joannou <i>et al.</i>	1996	24	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Oftalmoscopia indireta	93	89
Maberley <i>et al.</i>	2002	100	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Oftalmoscopia indireta	84,4	79,2
Herbert <i>Et al.</i>	2003	145	Um campo Fotografia Digital de Retina não-midriática	Oftalmoscopia indireta	38,2	95,5

S=sensibilidade; E=especificidade.

Ainda é controverso sobre quantos campos seriam necessários para obter fotografias digitais de retinas adequadas para o rastreamento e se seria necessário midríase. Leese *et al.* verificaram que a sensibilidade em um campo é semelhante a dois campos embora os intervalos de confiança sejam amplos (IC 95%: 55 a 99 para um campo e IC 95% 41% a 98% para dois campos) (18). Soto-Pedre *et al.* não encontraram diferenças na sensibilidade da FDR quando

utilizados 3 campos (19). Em relação à midríase, a FDR requer dilatação pupilar medicamentosa para pacientes acima de 70 anos (6) ou para pacientes com pupilas menores que 4mm de diâmetro, pois os retinógrafos são programados para fotografar pupilas com diâmetro igual ou maior que este valor. Além disso, pensando em identificar qual profissional é mais acurado em rastrear RD com FDR, Hutchinson *et al.* (12) realizou uma revisão para identificar estudos que comparassem o rastreamento realizado com FRD e outros métodos por diferentes profissionais e mostrou que não está claro por quem deve ser feito o rastreamento. O rastreamento utilizando FDR também pode ser aliado à avaliação das imagens por *software* que detecta a presença de microaneurimas com sensibilidade (89,9% sem midríase e 97% com midríase) e especificidade (85,7% sem midríase e 75% com midríase) adequadas para detectar RD quando comparada à classificação realizada por oftalmologista (20). Soto-Pedre *et al.* demonstrou sensibilidade de 94,5% (IC 95%: 92,6 a 96,5) e especificidade de 68,8% (IC 95%: 67,2 a 70,4) do *software* em relação à classificação realizada por oftalmologista, sugerindo ser um método acurado para detecção de RD e que poderia diminuir a carga de trabalho dos oftalmologistas e otimizar o acesso a este profissional (21).

A Academia Americana de Oftalmologia (AAO) e a *American Diabetes Association* (ADA) recomendam rastreamento de RD após cinco anos do diagnóstico para os diabéticos tipo 1 e no momento do diagnóstico para os diabéticos tipo 2 e referem que existe nível I de evidência que a FDR em um campo visual interpretada por profissional treinado possa ser utilizada no rastreamento para retinopatia diabética, mas não é um substituto do exame oftalmológico completo. A vantagem é que um exame fácil e rápido de ser realizado. A desvantagem é que apresenta menor acurácia que a Fotografia Estereoscópica, mas tem acurácia semelhante à Oftalmoscopia Indireta utilizada geralmente no rastreamento de retinopatia. Embora, a midríase possa melhorar a qualidade da imagem e alguns estudos mostrem melhor sensibilidade em pacientes idosos, a adesão dos pacientes ao rastreamento pode diminuir. Entretanto, a diminuição da sensibilidade é aceitável se os pacientes aderirem ao rastreamento (22). O Ministério da Saúde do Brasil segue as recomendações da AAO e ADA em relação ao início do rastreamento e periodicidade anual, entretanto, ainda recomenda encaminhar todos os

pacientes para a avaliação por oftalmologista. Esse método de rastreamento sobrecarrega o sistema de atendimento devido ao número insuficiente de consultas oftalmológicas para a população diabética pelo SUS. O uso da Fotografia Digital de Retina no rastreamento da retinopatia diabética no SUS seria viável, pois as imagens poderiam ser feitas por profissional treinado em algumas unidades de atenção primária de referência e as imagens transferidas para centro de Telessaúde, onde oftalmologistas poderiam fazer a classificação das imagens e apoiar o médico responsável pelo paciente na atenção básica na decisão de encaminhar ou não os pacientes em maior risco de perda visual. Para isso, poderia ser utilizada a estrutura do programa Telessaúde que é uma estratégia de qualificação dos profissionais da atenção básica através de teleconsultoria e telediagnóstico em funcionamento no Brasil desde 2006 sendo ampliado em 2011 pela Portaria Ministerial nº2546. O projeto RespiraNet, por exemplo, coordenado pelo TelessaúdeRS é o primeiro serviço de telediagnóstico para doenças respiratórias no Brasil. O exame de espirometria, que só podia ser realizado após encaminhamento para um especialista em Porto Alegre, com o RespiraNet pode ser solicitado diretamente por médicos que trabalham na atenção básica e facilitou o acesso ao exame de espirometria para mais de 1,2 mil usuários no Rio Grande do Sul.

Diante dos estudos avaliados, a Fotografia Digital de Retina apresenta sensibilidade e especificidade adequadas para ser utilizada no rastreamento da retinopatia diabética com índice de falha aceitável. A FDR vem sendo utilizada para rastreamento da RD na atenção primária em alguns países como África do Sul, Israel, França, Espanha e Reino Unido ampliando o acesso dos pacientes ao diagnóstico precoce e tratamento e diminuindo o sobrecarga de consultas com oftalmologista. Na Escócia, a recomendação da Comissão de Avaliação de Tecnologia é que seja realizado a FDR com foco na mácula sem midríase para pacientes diabéticos tipos 1 e 2 acima de 12 anos anualmente. Havendo problemas na qualidade da imagem, outra FDR é realizada sob midríase. Havendo falha dos dois métodos, o paciente faz Oftalmoscopia Indireta. A acuidade visual deve ser avaliada antes do exame (23). Além disso, os escoceses estudaram a substituição do sistema de gradação e classificação manual das imagens por um sistema automatizado. Scotland *et al.* (24) mostrou que o sistema automatizado permitiria uma economia de

custos para o sistema nacional de saúde (NHS) de £201.600 (R\$ 791.179,20) por ano. No estudo, o custo adicional por caso adicional detectado e encaminhado do sistema manual em relação ao automatizado totalizou £4.088 (R\$ 16.043,36) e o custo adicional por resultado adicional de rastreamento utilizando o sistema manual em relação ao automatizado foi de £ 1.990 (R\$ 7.845,08), evidenciando que o sistema automatizado possui menor custo com uma efetividade semelhante ao sistema manual sugerindo sua incorporação.

Diante da verificação da potencial incorporação da FDR no rastreamento de RD no SUS, utilizando a estrutura do Programa Telessaúde, faz-se necessário avaliar qual o custo da sua incorporação. Nesse sentido, os autores deste PTC também buscaram avaliar estudos de custo-efetividade em cenários de APS em outros países levando em consideração a limitação em relação à generalização dos dados internacionais para o cenário brasileiro.

Khan *et al.* (10) realizaram estudo de custo-efetividade sob a perspectiva do gestor e mostraram uma razão de RCEI de \$1,206 (R\$ 3.130,05) para cada caso evitado de cegueira por RD com a implementação do programa de rastreamento de telemedicina com FDR na APS na África do Sul em relação a encaminhar todos os pacientes para rastreamento em centro de referência com oftalmologista. O rastreamento com FDR resultou em custo adicional menor que o limiar de disposição a pagar utilizado como parâmetro foi \$9,125 e também menor do que o gasto com cegueira anual referido de \$1,393.

Tung TH *et al.* (25) obtiveram razão custo-efetividade de \$699 (R\$ 1.814,18) para cada ano de vida com visão preservada no rastreamento anual com FDR em APS em Taiwan e \$731/QALY (R\$ 1897,24/QALY) evidenciando maior efetividade e menos custos em relação a não rastrear segundo os autores. O limiar de disposição a pagar utilizado foi \$1,045.

Rein *et al.* (26) simularam a custo-efetividade do rastreamento com FDR através de Telemedicina em pacientes atendidos pelo *Medicare* (plano de saúde norte-americano) em relação ao encaminhamento de todos os pacientes diabéticos que apresentassem sintomas visuais ao oftalmologista e constatou que o telediagnóstico com FDR foi mais custo-efetivo quando associado ao rastreamento de problemas de refração. A RCEI obtida foi de \$ 3,343/QALY (R\$ 8.676,42/QALY) abaixo do limiar de disposição a pagar do *Medicare*, que apesar de não ser descrito no estudo, é usualmente estabelecido em

\$50,000/QALY (27)

Davies *et al.* (28) simularam a custo-efetividade do rastreamento com FDR em coorte de pacientes diabéticos no Reino Unido utilizando câmera móvel (Telemedicina) e mostraram que o rastreamento com FDR obteve menor custo por ano de visão ganho £ 2.842 (R\$ 11.153,43) em relação ao rastreamento realizado por optometrista, oftalmologista ou médico de família e comunidade.

A Tabela 6 apresenta os principais resultados de custo-efetividade obtidos nos estudos acima citados.

	RCEI	WTP	RCEI R\$	RCU	WTP	RCU R\$
África do Sul	\$1,206	\$9,125	3.130,05	-	-	-
Taiwan	*\$699	\$1,045	1.814,18	\$731/QALY	\$1,105/QALY	1.897,24/QALY
EUA	-		-	\$3,343/QALY	\$50,000/QALY	8.676,42/QALY
Reino Unido	£ 2.842	?	11.153,43	-	£30,000/QALY	-

RCEI: razão de custo-efetividade incremental. \*RCE: razão de custo-efetividade. RCU: razão de custo-utilidade. QALY: ano de vida ganho com qualidade de vida. \$: dólar americano USD. £: libra esterlina. R\$: real, câmbio 2015; WTP: willingness to pay ou limiar de disponibilidade a pagar.

## 8. Recomendações

Apesar de estudos apresentarem qualidade de evidência baixa a moderada, os resultados apontam para forte recomendação em relação à incorporação da Fotografia Digital de Retina no rastreamento da retinopatia em atenção primária. Considerando que a força da recomendação reflete o grau de confiança no balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia, a FRD mostrou menor desconforto aos pacientes e maior possibilidade de acesso ao cuidado oftalmológico que, atualmente, é insuficiente para atender a demanda da população diabética no país.

Assim, os autores deste PTC fortemente recomendam a incorporação da FDR em dois campos visuais sem midríase para o rastreamento de retinopatia diabética na atenção básica do SUS e sugere a realização de FDR em dois campos visuais com midríase em pacientes com mais de 70 anos ou com

pupilas menores de 4mm. Como método de implantação, sugere a utilização da estrutura do Programa Telessaúde como suporte para o telediagnóstico na atenção básica e regulação do encaminhamento dos casos de risco de perda visual ao oftalmologista. Como implicações dos resultados desta pesquisa, constata-se a necessidade de realizar estudo sobre o método mais custo-efetivo de realizar rastreamento de retinopatia diabética com Fotografia Digital de Retina no cenário brasileiro: (1) rastreamento através do telediagnóstico com FDR realizado por oftalmologista; (2) rastreamento através do telediagnóstico com FDR realizado por profissional treinado ou médico de família e comunidade e (3) rastreamento com FDR realizado por *software*.

## 9. Referências

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar: p. 556–564.
2. Guedes MF. Prevalência da retinopatia diabética em unidade do Programa de Saúde da Família. *Rev. bras.oftalmol.* 2009: p. 90-95.
3. Jostl BS. Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 do município de Luzerna - SC. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2010 Jun: p. 259-265.
4. Ferris FLI. How Effective Are Treatments for Diabetic Retinopathy? *JAMA*. 1993: p. 1290-1291.
5. Quinlivan MM. Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios [Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílios].; 2008. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20-%20RJ/panorama.pdf>.
6. Mizrahi Y, Knyazer B, Lifshitz T, Belfair N, Klemperer I. Evaluation of diabetic retinopathy screening using a non-mydratic retinal digital camera in primary care settings in south Israel. *Int Ophthalmol.* 2014: p. 831–837.
7. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981: p. 583-600.
8. Klein R, Klein BEK, Moss KJ. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. *Arch ophthalmol.* 1994: p. 1217-29.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS): Report no. 4 Photocoagulation for diabetic macular. ; 1997.
10. Khan T, Bertram MY, Jina R, Mash B, Levitt N, Hofman K. Preventing diabetes blindness: Cost effectiveness of a screening programme using digital non-mydratic fundus photography for diabetic retinopathy in a primary healthcare setting in South Africa. *Diabetes Research and Clin Pract.* 2013: p. 170 - 176.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House Classification. *ETRS report no. 10. Ophthalmology*. 1991: p. 786 - 806.
12. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J. Effectiveness of screening and monitoring test for diabetic retinopathy - a systematic review. *Diabet Med*. 2000: p. 496 - 506.
13. Sussman EJ, Tsiaras WG, Soper KA. Diagnosis of diabetic eye disease. *JAMA*. 1982: p. 3231 - 4.
14. Javitt JC, Aiello LP. Cost-Effectiveness of Detecting and Treating Diabetic Retinopathy. *Ann Intern Med*. 1996: p. 164 -169.
15. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Blackwell Publishing Ltd Oxford, UK *DMEiabetic Medicine* 0742-3071 Blackwell Publishing, 2007 24Original Article Original article Digital retinaSensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet. Med.* 2007: p. 403–407.
16. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, Harney B, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet. Med.* 2003: p. 467–474.
17. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald R. Single-Field Fundus Photography for Diabetic Retinopathy Screening. *Ophthalmology*. 2004: p. 1055–1062.



18. Leese GP, Morris AD, Olson J. Blackwell Publishing Ltd. A national retinal screening programme for diabetes in Scotland. *Diabet. Med.* 2003: p. 962–964.
19. Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC. Screening coverage for diabetic retinopathy using a three-field digital non-mydratic fundus camera. *Primary Care Diabetes.* 2008: p. 141–146.
20. Hansen AB, Hartvig NV, Jensen MS, Borch-Johnsen K, Lund-Andersen H, Larsen M. Diabetic retinopathy screening using digital non-mydratic fundus photography and automated image analysis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2004: p. 666–672.
21. Soto-Pedre E, Navea A, Millan S, Hernaez-Ortega M, Morales J, Desco MC, et al. Evaluation of automated image analysis software for the detection of diabetic retinopathy to reduce the ophthalmologists' workload. *Acta Ophthalmol.* 2014 Jun.
22. American Academy of Ophthalmology. Screening for Diabetic Retinopathy. ; 2014.
23. Health Technology Board for Scotland. Organisation of services for diabetic retinopathy screening. ; 2002.
24. Scotland GS, McNamee P, Philip S, Fleming AD, Prescott JG, Prescott GJ, et al. Cost-effectiveness of implementing automated grading within the national screening programme for diabetic retinopathy in Scotland. *Br J Ophthalmol.* 2007: p. 1518–1523.
25. Tung TH, Shih HC, Chen SJ, Chou p, Liu CM, Liu JH. Economic Evaluation of Screening for Diabetic Retinopathy among Chinese Type 2 Diabetics: A Community-based Study in Kinmen, Taiwan. *J Epidemiol.* 2008: p. 225-233.
26. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Allaire BA, Song MS, Klein R, et al. The Cost-Effectiveness of Three Screening Alternatives for People with Diabetes with No or Early Diabetic Retinopathy. *Health Services Research.* 2011 Oct: p. 1534–1561.
27. Weinstein MC. How Much Are Americans Willing to Pay for a Quality-Adjusted Life Year? *Medical Care.* 2008 April: p. 343-345.
28. Davies R, Roderick p, Canning C, Brailsford S. Blackwell Science, Ltd Oxford, UK DMEI diabetic Medicine 0742-3071 Blackwell Science Ltd, 2002 19 Original Article Original article Simulation of retinopathy screening R. Davies et al. The evaluation of screening policies for diabetic retinopathy using simula. *Diabet. Med.* 2002: p. 762–770.
29. Carvalho RS. Produto Interno Bruto (PIB) per capita e a distribuição geográfica dos oftalmologistas no Brasil. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2012 Nov: p. 407-411.
30. Dowler JGF. Laser management of diabetic retinopathy. *J R Soc Med.* 2003 Jun: p. 277–279.
31. Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabet. Med.* 2010: p. 249–256.
32. Maberley D, Walker H, Koushik A, Cruess A. Screening for diabetic retinopathy in James Bay, Ontario: a cost-effectiveness analysis. *CMAJ.* 2003: p. 160-4.
33. Whited JD, Datta SK, Aiello LM, Aiello LP, Cavallerano JD, Conlin PR, et al. A Modeled Economic Analysis of a Digital Teleophthalmology System As Used by Three Federal Healthcare Agencies for Detecting Proliferative Diabetic Retinopathy. *Telemedicine and e-Health.* 2005: p. 641-651.
34. Cookson R. Willingness to pay methods in health care: a sceptical view. *Health Econ.* 2003: p. 891–894.

## 10. Anexos

### Anexo I

<b>GRADE – Critérios para avaliação da qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica</b>	
<b>Desenho do estudo</b>	Estudos transversais ou de corte realizados em pacientes com diagnóstico incerto e comparação direta com testes padrão-ouro são considerados de alta qualidade e podem mudar de classificação para moderada, baixa e muita baixa qualidade a partir dos outros fatores.
<b>Limitações (risco de viés)</b>	Pacientes devem ser recrutados consecutivamente e não classificados pelo estado da doença e a seleção assim como o processo de encaminhamento deve estar claramente descrito. Os testes, em estudo e padrão-ouro, devem ser feitos em todos os pacientes da mesma população do estudo. Deve estar bem identificado qual é o padrão-ouro. Os avaliadores devem estar cegos para os resultados do teste novo e do padrão-ouro.
<b>Inconsistência</b>	Para estudos de acurácia, inconsistência não explicada em relação à sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança (ao invés de risco relativo e diferença entre médias) pode reduzir a qualidade da evidência.
<b>Evidência Indireta</b>	
<b>Desfecho</b>	Estudos de acurácia tem desfecho substituto. Os autores devem balancear suas conclusões entre os presumíveis impactos nos desfechos com relevância para os pacientes e diferenças entre verdadeiros e falsos positivos e verdadeiros e falsos negativos em relação a complicações e custo do teste.
<b>População</b>	A qualidade dos estudos de acurácia pode ser reduzida se existir diferença importante entre a população estudada e população na qual o teste será aplicado.
<b>Imprecisão</b>	Para estudos de acurácia, grande intervalo de confiança para estimar a acurácia do teste (verdadeiros e falsos positivos e verdadeiros e falsos negativos) pode reduzir a qualidade da evidência.
<b>Viés de Publicação</b>	Quando há estudos pequenos para uma nova intervenção ou teste ou assimetria no gráfico de funil podem reduzir a qualidade da evidência.

## Anexo II – Tabela com Perfil GRADE

Avaliação da Qualidade						Resultados						Qualidade	Importância
Estudos	Desenho	Limitações	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	População N	Intervenção	Controle	S% (IC95%)	E% (IC95%)	K (IC95%)		
Mizrachi <i>et al.</i> 2014	Transversal	Sim	Não	Sim	Sim	362 DM2 >18 anos de 8 unidades de APS em Israel	Fotografia Digital de Retina em dois campos visuais sem dilatação pupilar	Avaliação por oftalmologista	99,3 -	88,3 -	0,77 -	Baixa C	Sim Método resulta em menor desconforto ao paciente
Lopez-Batida <i>et al.</i> 2007	Transversal	Não	Não	Não	Não	773 DM 1 e 2 >18 anos de unidades de APS na Espanha	Fotografia Digital de Retina em dois campos visuais sem dilatação pupilar	Oftalmoscopia Indireta	92 (90 - 94)	96 (95 - 98)	0,89	Moderada B	Sim Método resulta em menor desconforto ao paciente
Scanlon <i>et al.</i> 2003	Transversal	Não	Não	Sim	Não	1542 DM1 e 2 >18 anos de unidades de APS no Reino Unido	Fotografia Digital de Retina em um campo visuais sem dilatação pupilar	Oftalmoscopia Indireta	85 (80,9 - 91,1)	76,7 (74,5 - 78,9)	0,67	Moderada B	Sim Método resulta em menor desconforto ao paciente

S=sensibilidade; E=especificidade; VPP=valor preditivo positivo; K=coeficiente de correlação Kappa; IC95%= intervalo de confiança de 95%; DM=diabéticos