



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**AVALIAÇÃO AUTOMATIZADA DE ESTREITAMENTO ARTERIOLAR EM
RETINOGRÁFIAS DIGITALIZADAS: DESENVOLVIMENTO E
VALIDAÇÃO DO MÉTODO**

Helena Messinger Pakter

Orientadora: Sandra Costa Fuchs

**Porto Alegre
2003**

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E QUADROS	I
RELAÇÃO DE FIGURAS	ii
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
INTRODUÇÃO	3
DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO	5
AVALIAÇÃO DO PACIENTE HIPERTENSO	6
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR	8
CONTEXTO HISTÓRICO DA AVALIAÇÃO DA RETINA	10
VASCULARIZAÇÃO RETINIANA NORMAL	13
FISIOPATOLOGIA DAS ANORMALIDADES RETINIANAS	
MICROVASCULARES	14
AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES MICROVASCULARES RETINIANAS	16
ESTREITAMENTO ARTERIOLAR GENERALIZADO	17
EPIDEMIOLOGIA DAS ANORMALIDADES MICROVASCULARES	
RETINIANAS	20
PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA	21
RELAÇÃO ENTRE ANORMALIDADES MICROVASCULARES RETINIANAS E HIPERTENSÃO ARTERIAL	23
ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA ISQUÊMICA CARDÍACA	25
ASSOCIAÇÃO COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO	26
ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE	26

REFERÊNCIAS	28
ARTIGO	35
RESUMO	36
INTRODUÇÃO	37
MATERIAL E MÉTODOS	38
RESULTADOS	41
DISCUSSÃO	42
REFERÊNCIAS	46

APÊNDICE

I. PROJETO DE PESQUISA

LISTA DE TABELAS E QUADROS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

<u>Tabela 1:</u> Prevalência de hipertensão arterial em diversas populações	04
<u>Tabela 2:</u> Prevalência de hipertensão em algumas cidades brasileiras	05
<u>Quadro 1:</u> Classificação de pressão arterial em adulto segundo VI JNC	06
<u>Quadro 2:</u> Achados sugestivos do diagnóstico de hipertensão secundária	07
<u>Quadro 3:</u> Componentes para estratificação de risco de pacientes com hipertensão arterial	08
<u>Quadro 4:</u> Estratificação de risco e tratamento	09
<u>Quadro 5:</u> Classificação dos achados fundoscópicos em pacientes com hipertensão arterial segundo Keith, Wagner e Baker	11
<u>Quadro 6:</u> Classificação dos achados fundoscópicos em pacientes com aterosclerose segundo Gans	12
<u>Quadro 7:</u> Classificação dos achados fundoscópicos em pacientes com hipertensão arterial segundo Gans	12

ARTIGO

<u>Tabela 1.</u> Características dos pacientes incluídos e excluídos da análise	50
<u>Tabela 2.</u> Concordância entre os métodos automatizado e manual na avaliação de estreitamento arteriolar	51

Tabela 3. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos (IC 95%) do método computadorizado, comparado com retinografia analisada manualmente (método de referência) _____ 52

Tabela 4. Associação entre pressão arterial e razão arteriovenosa aferida nos anéis interno e externo, ajustado para idade _____ 53

RELAÇÃO DE FIGURAS

ARTIGO

Figura 1. Fluxo da avaliação diagnóstica dos pacientes elegíveis _____ 54

Figura 2. Delimitação das zonas concêntricas ao nervo óptico: A) Anel interno: Área entre $\frac{1}{2}$ e 1 diâmetro de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. B) Anel Externo: Área entre 1 e 2 diâmetros de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico _____ 55

Figura 3. Composição das janelas na área de trabalho do programa _____ 56

Figura 4. Área de trabalho construída em torno do vaso de interesse definido-se um eixo paralelo ao longo do mesmo _____ 57

Figura 5. Janela esquerda: rotina para detecção de bordas na imagem selecionada. Janela direita: determinação das paredes externas dos vasos. Janela superior: diâmetro do primeiro vaso em unidades de pixel ($V_a = 160$), diâmetro do segundo vaso ($V_b = 118$), e as razões vasculares ($V_a/V_b = 1,36$ ou $V_b/V_a = 0,74$) _____ 58

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs pela dedicação na orientação deste trabalho, pelo incentivo e esforço empreendidos, bem como a compreensão e o apoio necessários para a superação das dificuldades.

Ao Físico Elton Ferlin pela sua contribuição fundamental na elaboração do *software*, objeto deste trabalho, e pelos preciosos comentários e sugestões, contribuindo para grandeza desse trabalho.

Ao Dr. Marcelo Maestri pelo seu esforço empreendido na avaliação dos pacientes, na obtenção e avaliação manual das retinografias, na elaboração e na disponibilização do banco de dados e por sua pronta resposta às minhas solicitações.

Ao Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs e sua equipe do Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial os Drs. Guido Rosito, Miguel Gus, Wilson Moreira e Gerson Nunes, pela avaliação dos pacientes e disponibilização dos dados utilizados neste trabalho.

Ao Dr. Rui Moraes Filho pela riqueza de seus comentários e por incentivar sempre o grupo a não parar diante das dificuldades.

À todos os professores do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia e aos meus colegas que muito contribuíram para o meu aprendizado.

À secretária do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia Carmen Chaparinni, pela sua dedicação.

A todos que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.

Ao meu esposo Renato por seu carinho
e por estimular a minha curiosidade científica.

À minha filha Marina que há oito meses dá vida a minha vida.

Aos meus pais e irmãos pela grandeza do seu amor.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E ANORMALIDADES

MICROVASCULARES RETINIANAS

-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA-

Aluna: Helena Messinger Pakter
Orientadora: Sandra Costa Fuchs

2003

INTRODUÇÃO

A prevalência de hipertensão arterial é elevada, acomete principalmente indivíduos adultos e tende a apresentar maior gravidade em indivíduos da raça negra.

Nos Estados Unidos, 36% (62 milhões) dos adultos com 20 anos ou mais têm pressão arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD) \geq 130/85 mmHg ou tomam anti-hipertensivos¹. A prevalência de hipertensão no mundo, segundo o critério de PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo, varia de 20 a 57% (tabela 1).

A prevalência de hipertensão arterial nas cidades brasileiras oscila entre 15% e 40% (tabela 2). No Rio Grande do Sul, em um estudo transversal de base populacional realizado em 1999-2000, essa prevalência foi de 20,4% (ponte de corte da pressão arterial sistólica/diastólica \geq 160/95 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva)¹⁰. Em uma coorte de adultos na região urbana de Porto Alegre, a taxa de incidência de hipertensão arterial foi de 3,9/100/ano¹¹.

Mundialmente, estima-se que a hipertensão cause 7,1 milhões de óbitos, cerca de 13% da mortalidade por todas as causas na população adulta. Relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontou a hipertensão arterial como uma das dez principais causas de óbitos no mundo, sendo a responsável por 62% dos acidentes vasculares encefálicos e 49% dos infartos do miocárdio¹⁴.

A elevação crônica da pressão arterial associa-se à lesão em órgãos-alvo e é considerada um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular. O risco estimado de um indivíduo hipertenso desenvolver um evento cardiovascular maior (óbito, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico) em um período de 10 anos (segundo classificação da OMS e dados do estudo de Framingham) varia de menos que 15% em pacientes com hipertensão leve (pressão arterial sistólica 140-149 mmHg ou diastólica 90-95 mmHg e idade inferior a 55 anos, em homens, e 65 anos em mulheres, sem outro fator de risco) a 30% ou mais naqueles com hipertensão grave (pressão arterial sistólica \geq 180 mmHg ou diastólica \geq 110 mmHg e um ou mais fatores de risco)¹⁵.

Tabela 1: Prevalência de hipertensão arterial em diversas populações.

Local	Ano	Ponto de corte	Prevalência	Referência
Ansan, Korea	2001	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	33,7%	Jo e col. ²
Ásia	2000-01	PAS/PAD \geq 140/90	27,2%	Gu e col. ³

		mmHg ou usando anti-hipertensivo		
Maracaibo, Venezuela	2000	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg	36,9%	Sulbaran e col. ⁴
Tehran, Irã	1999	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	20% homens 23% mulheres	Azizi e col. ⁵
Albacete, Espanha	1998	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg PAS/PAD \geq 160/95 mmHg	32,7% 23,1%	Puras e col. ⁶
Oporto, Portugal	1997	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	57,1%	von Hafe e col. ⁷
Taiwan	1993-96	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	26% homens 19% mulheres	Pan e col. ⁸
Estados Unidos	1988-94	PAS/PAD \geq 140/90 mm Hg ou usando anti-hipertensivo	20,1%,	Joffres e col. ⁹
Dez províncias canadenses	1986-92	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	21,1%	Joffres e col. ⁹

Tabela 2: Prevalência de hipertensão em algumas cidades brasileiras.

Local	Ano	Ponto de corte	Prevalência	Referência
Marília-SP	2002	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	40,36%	Pimentel e col. ¹²

Goiânia-GO	2002	PAS/PAD \geq 140/90 mmHg ou usando anti-hipertensivo	31,86%	Jardim e col. ¹¹
Porto Alegre –RS	1994	PA \geq 160/95 mmHg	12,6%	Fuchs e col. ¹³
		PA < 160/95mmHg sob tratamento	19,2%	
		PA \geq 140/90 mmHg	25,8%	
		PA < 140/90 mmHg sob tratamento	29,8%	

O alto custo social é responsável por cerca de 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo ao trabalho, no Brasil¹⁶.

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO

Com o propósito de padronizar a detecção de níveis pressóricos alterados, identificar indivíduos de alto risco para apresentar eventos cardiovasculares, e estabelecer diretrizes para diagnóstico e acompanhamento, o governo norte-americano instituiu, em 1972, um comitê nacional para coordenação do programa educativo em hipertensão arterial. O sexto consenso desse comitê (*The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC)*)¹⁷, publicado em 1997, criou as diretrizes usadas mundialmente. Estas diretrizes são semelhantes às recomendadas pela Sociedade Britânica de Hipertensão⁸ e pelo III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial¹⁶.

Segundo o VI JNC e a Organização mundial de Saúde - Sociedade Internacional Hipertensão (OMS-SIH)¹⁹, hipertensão é definida como uma pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, ou o uso de anti-hipertensivos na vigência de níveis inferiores a esses.

O quadro 1 mostra a classificação atual dos níveis pressóricos para indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos. Estes critérios aplicam-se a indivíduos que não estejam tomando medicação anti-hipertensiva.

QUADRO 1: Classificação de pressão arterial em adulto segundo VI JNC¹⁷.

	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	≤ 120	e	≤ 80
Normal	< 130	e	< 85
Normal alta	130 – 139	ou	85-89
Estágio I	140 –159	ou	90-99
Estágio II	160 –179	ou	100-109
Estágio III	≥ 180	ou	≥ 110

AVALIAÇÃO DO PACIENTE HIPERTENSO

A história e o exame físico de um paciente hipertenso devem ser obtidos de forma completa e convencional²⁰.

Se a elevação da pressão arterial for detectada durante um programa de triagem, os níveis pressóricos alterados devem ser confirmados em pelo menos outras duas consultas.

A história deve focar a pesquisa de fatores de risco para hipertensão arterial e os fatores modificáveis do estilo de vida, incluindo peso corporal, ingestão de sal e colesterol, nível de atividade física, estresse, consumo de álcool e fumo, uso de contraceptivos hormonais, predisposição familiar e achados sugestivos de hipertensão arterial secundária (Quadro 2). A identificação de fatores de risco cardiovascular associados, dano em órgão-alvo e doença cardiovascular clínica permitem a estratificação de risco (Quadro 3).

História familiar positiva para hipertensão arterial sistêmica é usualmente encontrada em pacientes hipertensos. Sua ausência definida, especialmente em pacientes jovens, é um alerta para o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica secundária.

Quadro 2: Achados sugestivos do diagnóstico de hipertensão secundária.

1. Potássio sérico inferior a $3,5 \text{ meq.l}^{-1}$, na ausência de tratamento com diuréticos
2. Proteinúria acentuada
3. Hematúria
4. Elevação da creatinina
5. Sopro abdominal
6. Má resposta ao tratamento
7. Ausência de história familiar
8. Início abrupto e grave de hipertensão, com retinopatia severa, hematúria e perda de função renal (HAS acelerada ou maligna)
9. Pressão arterial mais baixa nos membros inferiores
10. Acentuada oscilação de pressão arterial, acompanhada de rubor facial, sudorese e taquicardia paroxística
11. Início súbito de hipertensão após os 55 anos de idade

Adaptado Fuchs FD: Hipertensão Arterial Sistêmica In: Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998

Na avaliação de doença cardiovascular clínica deve-se dar especial atenção a síndromes clínicas (descompensações funcionais), como insuficiência cardíaca, angina de peito, infarto do miocárdio prévio, episódio isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico prévio.

Quadro 3: Componentes para estratificação de risco de pacientes com hipertensão arterial.

Principais Fatores de Risco

Tabagismo

Dislipidemias

Diabetes mellitus

Idade acima de 60 anos

Sexo (homens e mulheres após a menopausa)

História de DCV (mulheres abaixo de 65 anos e homens abaixo de 55 anos)

Lesão em órgão alvo – DCV clínica

Hipertrofia ventricular esquerda

Angina/ Infarto agudo do miocárdio

Revascularização coronariana anterior

Insuficiência cardíaca

Acidente vascular encefálico

Ictus isquêmico transitório

Nefropatia

Doença arterial periférica

Retinopatia

Adaptado Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-2445.

Os comitês normativos recomendam o exame fundoscópico para detectar retinopatia hipertensiva (estreitamento arteriolar, constrictões arteriulares focais, alterações nos cruzamentos A-V, hemorragias, exudatos e papiledema). No entanto, alterações vasculares como estreitamento arteriolar e entrecruzamento artério-venoso patológico diagnosticadas por médicos não oftalmologistas, apesar de estarem associadas com hipertensão arterial, têm baixo valor preditivo de gravidade da hipertensão arterial²¹.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Os níveis pressóricos cronicamente alterados acarretam lesão em órgão-alvo e potencializam o efeito de outros fatores de risco no desenvolvimento de doença cardiovascular²²⁻²⁷. O quadro 3 apresenta os principais fatores de risco e as lesões em órgãos-alvo que devem ser investigadas para estratificação de risco, estabelecimento da conduta terapêutica e do prognóstico (Quadro 4).

Quadro 4: Estratificação de risco e tratamento.

Estágios de níveis pressóricos (mmHg)	Grupo de Risco A (sem fator de risco, sem LOA/DCV)	Grupo de Risco B (pelo menos 1 fator de risco, não incluindo DM, sem LOA/DCV)	Grupo de Risco C (LOA/DCV e/ou DM, com ou sem outros fatores de risco)
Normal Alto (130-139/85-89)	Modificações no estilo de vida	Modificações no estilo de vida	Tratamento farmacológico*
Estágio 1 (140-159/90-99)	Modificações no estilo de vida (até 12 meses)	Modificações no estilo de vida (até 6 meses)	Tratamento farmacológico
Estágios 2 e 3 (≥160/≥100)	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico

LOA-Lesão a órgão alvo, DVC-Doença cardiovascular, DM-Diabete Mellitus

*Para aqueles com insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou Diabete Mellitus

Adaptado Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-2445.

Como a presença de lesão em órgão-alvo associa-se a risco de morte por doença cardiovascular elevado^{24,26}, a detecção precoce e a prevenção de complicações são importantes. A avaliação da retina como parte da investigação usual de pacientes com hipertensão arterial é muito importante, pois a presença de retinopatia isolada, mesmo com níveis pressóricos no estágio 1, já coloca o paciente em um grupo de pior prognóstico, com indicação de tratamento medicamentoso (quadro 4). Nos últimos anos, tem sido enfatizada a

detecção precoce de lesões utilizando-se métodos não invasivos de alta resolução, particularmente na retina^{22,23,27}.

CONTEXTO HISTÓRICO DA AVALIAÇÃO DA RETINA

Os vasos sanguíneos na superfície retiniana permitem a visualização da árvore vascular e a detecção de anormalidades da vasculatura retiniana, que refletem o grau de dano microvascular devido à hipertensão, diabetes mellitus e aterosclerose.

Com a invenção do oftalmoscópio, por Hellmhorst, em 1851, tornou-se possível a visualização não invasiva das arteríolas retinianas. Estudos com avaliação patológica mostram que as artérias retinianas possuem características anatômicas e fisiológicas semelhantes às arteríolas da circulação cerebral e coronariana²⁸⁻²⁹. No entanto estudos clínicos iniciais não conseguiram demonstrar correlação entre alterações arteroscleróticas coronariana e alterações na artéria central da retina³⁰. Desde então, investigadores vêm desenvolvendo métodos para classificar a presença e a gravidade de várias formas de anormalidades vasculares retinianas isoladamente ou associadas^{24,31-35}. Estes sistemas incluem estreitamento arteriolar generalizado, anormalidades vasculares focais (estreitamento arteriolar, alterações nos cruzamentos artério-venosos, embainhamento vascular e mudanças no reflexo arteriolar), retinopatia hipertensiva (microaneurismas, hemorragias intra-retinianas, exudatos algodinosos e exudatos duros), edema macular e edema de disco óptico.

Em 1859, Liebreich descreveu a "retinite albuminúrica" presente na hipertensão arterial maligna³⁶.

Em 1898, Marcus Gunn descreveu pela primeira vez a associação entre características microvasculares retinianas e hipertensão arterial, doença vascular renal e cerebral³⁷⁻³⁸.

Friedenwald e col. sugeriram que essas anormalidades microvasculares estavam relacionadas com processos arterioescleróticos sistêmicos³⁹. Nos anos seguintes, muitas denominações foram propostas. Volhard e Fahr⁴⁰, em 1914, reforçando a idéia de que o estreitamento arteriolar na hipertensão era devido a espasmo vascular, denominaram esse quadro fundoscópico de "retinopatia angioespástica", termo também usado por Keith, Wagner e Baker²⁴. O nome "neuroretinopatia hipertensiva", de Fischberg e Oppenheimer⁴¹, 1930, foi

reduzido a "retinopatia hipertensiva" e, atualmente, utiliza-se universalmente esse termo para expressar qualquer tipo de manifestação retiniana de hipertensão arterial.

Em 1939, Keith, Wagner e Baker mostraram que a severidade das anormalidades microvasculares retinianas eram preditivas de mortalidade em pacientes hipertensos²⁴. A classificação proposta por estes autores combinou os achados clínicos de hipertensão e aterosclerose, e foi categorizada em 4 graus (Quadro 5).

Quadro 5: Classificação dos achados fundoscópicos em pacientes com hipertensão arterial segundo Keith, Wagner e Baker²⁴.

Grau	Achados Fundoscópicos
Grau 1	estreitamento leve a moderado ou esclerose das arteríolas
Grau 2	estreitamento moderado a grave das arteríolas, estreitamento local ou generalizado das arteríolas, aumento do reflexo da luz, alterações dos cruzamentos artério-venosos
Grau 3	estreitamento arteriolar retiniano e constrição focal, edema retiniano, exudatos algodinosos, hemorragia
Grau 4	estreitamento arteriolar retiniano e constrição focal, edema retiniano, exudatos algodinosos, hemorragia e edema de papila

A observação de que a sobrevivência em 5 anos era de 70% nos pacientes com alterações de grau I comparativamente com apenas 6% dos pacientes com grau IV levou os autores a afirmarem: "... porque as arteríolas são pequenas e difíceis de examinar em órgãos periféricos; como exemplo disso temos a pele, a membrana mucosa, a musculatura voluntária e a retina, que vista através do oftalmoscópio, oferece uma oportunidade única para observarem-se estes pequenos vasos clinicamente de tempos em tempos. Com isso podemos concluir que certas alterações visíveis das arteríolas retinianas têm valor excepcional em nos mostrar uma concepção clínica mais clara da função arteriolar em todo o corpo".

Gans, em 1944, publicou uma classificação que mantinha em separado os achados clínicos fundoscópicos de aterosclerose e hipertensão arterial.⁴² Estas classificações estão nos quadros 6 e 7, respectivamente. Esta classificação é semelhante a de Sheie.⁴³

Quadro 6: Classificação dos achados fundoscópicos em pacientes com aterosclerose segundo Gans⁴².

	Achados Fundoscópicos
A 0	sem alterações
A 1	Leve aumento do reflexo arteriolar, alterações arteroscleróticas iniciais nos

	cruzamentos.
A 2	Aumento marcado do reflexo arteriolar, deflexões ou represamentos nos cruzamentos, estreitamento importante do calibre arteriolar, pequenos exudatos.
A 3	Presença de trombose venosa ou outras oclusões vasculares.

Quadro 7: Classificação dos achados fundoscópicos em pacientes com hipertensão arterial segundo Gans⁴².

	Achados Fundoscópicos
H 0	sem alterações
H 1	Constricções arteriolares focais ou difusas, ou discreto edema das fibras nervosas papilares
H 2	Presença de hemorragias ou exudatos algosos
H 3	Presença de edema de nervo óptico nítido

Os estudos que deram origem aos sistemas de classificação acima basearam-se predominantemente na detecção e na descrição qualitativa dos achados de fundo de olho. Alguns sinais de hipertensão grave e de longa duração presentes na vasculatura retiniana, descritos anos atrás, são menos freqüentes nos dias atuais. Presumivelmente, devido ao uso de medicação anti-hipertensiva, a maioria dos pacientes hipertensos apresenta alterações vasculares retinianas mínimas⁴⁴, e a graduação qualitativa de retinopatia tem pequeno valor⁴⁴⁻⁴⁵.

VASCULARIZAÇÃO RETINIANA NORMAL

A artéria central da retina, ramo da artéria oftálmica (primeiro ramo da artéria carótida interna), nutre todas as células da retina neural, com a exceção dos fotorreceptores, que recebem seu suprimento metabólico da coróide por transporte ativo, através do epitélio pigmentar da retina. A artéria central da retina é uma artéria como as demais, podendo sofrer aterosclerose, que pode causar, por exemplo, trombose da artéria central da

retina. Na lâmina cribosa seu lúmen é de aproximadamente 170 μm de diâmetro⁴⁶.

Tipicamente, logo antes de sair do nervo óptico ela se divide em ramos superior e inferior, que, por sua vez, se subdividem em ramos temporal e nasal. Na margem do nervo óptico os ramos principais têm aproximadamente 100 μm . Cada uma dessas arteríolas é um vaso terminal sem anastomoses e têm a camada média formada por 7-8 camadas de células de músculo liso. Enquanto essas arteríolas podem sofrer esclerose e alterações hipertensivas elas não são envolvidas no processo de arterosclerose. Os ramos arteriais principais correm na camada de fibras nervosas abaixo da membrana limitante interna.

Não há inervação nas camadas média ou adventícia das artérias retinianas (auto-regulação).

Artérias cilioretinianas estão presentes em aproximadamente 20% da população e são responsáveis pelo suprimento sangüíneo macular em uma minoria de indivíduos.

Existe uma zona livre de capilares ao redor das artérias retinianas de 200 μm e através da fovéola com aproximadamente 400 μm de diâmetro, pois a presença de vasos sangüíneos na fovéola prejudicaria a visão. A fovéola, como o restante dos fotorreceptores, recebe seu suprimento sangüíneo da coróide⁴⁶.

O trajeto das veias segue o das artérias. As vênulas estão presentes na retina interna que ocasionalmente apresentam interdigitações com as arteríolas associadas. Próximo ao disco óptico, as vênulas têm diâmetro de 150 μm . Quando dois vasos se cruzam, a artéria geralmente é anterior (vítrea) à vênula e elas têm uma camada adventícia em comum. Há muito mais cruzamentos A-V na área temporal da retina do que na nasal, onde os vasos são mais retilíneos.

As alterações da retina, em resposta a doenças diferentes, são relativamente limitadas. Dessa forma, achados retinianos similares podem ser

causados por diversas doenças e torna-se relevante a padronização da terminologia empregada para descrever esses achados. Neste texto, anormalidades ou características microvasculares retinianas são usadas para incluir toda a patologia microvascular retiniana. Alterações arteriolares retinianas referem-se tão somente àquelas anormalidades relacionadas às arteríolas retinianas, tais como estreitamento arteriolar focal ou generalizado e entrecruzamentos artério-venosos. O termo retinopatia inclui todas as características microvasculares não explicitamente de natureza arteriolar, tais como hemorragias retinianas, microaneurismas, exudatos duros e algodinosos, edema macular e edema de DO. Aterosclerose é um termo geral definindo endurecimento e espessamento da parede arterial; alteração essa que acomete grandes e pequenos vasos retinianos⁴⁶.

FISIOPATOLOGIA DAS ANORMALIDADES RETINIANAS MICROVASCULARES:

As anormalidades retinianas microvasculares são parte de um espectro de processos patológicos que envolvem não somente a retina, mas também a circulação coróide e o nervo óptico^{47,49}. Estas alterações incluem o enrijecimento da parede arteriolar, relacionado à idade e à aterosclerose, ao aumento do tônus arteriolar, ao vasoespasma, à hiperplasia da camada média e ao espessamento da camada íntima, decorrentes da hipertensão arterial.^{47,49-55} Algumas dessas lesões parecem representar alterações transitórias das arteríolas retinianas à elevação da pressão arterial, enquanto outras representam dano estrutural permanente por hipertensão prolongada^{47,49-53}.

Tso e col.^{47,49} caracterizaram as mudanças anátomo-patológicas que acontecem na microvasculatura retiniana em quatro fases: constrictiva, esclerótica, exudativa e das complicações.

A vasoconstrição acontece pelo aumento abrupto do tônus arteriolar decorrentes dos processos auto-regulatórios, o que leva a um estreitamento

arteriolar generalizado^{49,56,57}. No entanto, isso é detectado apenas em vasos sem arterosclerose significativa. Em vasos com arterosclerose de moderada a grave, o estreitamento pode manifestar-se como áreas de estreitamento focal (em segmentos não escleróticos) alternadas com áreas de dilatação (em segmentos escleróticos). Assim, o estreitamento arteriolar generalizado em indivíduos hipertensos parece ser mais comum em indivíduos jovens comparativamente a pessoas idosas com a mesma gravidade. Este estreitamento arteriolar parece surgir primeiramente nas arteríolas pré-capilares⁵⁶, sendo mais proeminente nas arteríolas de segunda e terceira ordem e menos freqüente próximo ao nervo óptico.

Se a pressão sangüínea permanece elevada, o tônus vascular aumenta ainda mais, reduzindo o calibre arteriolar e levando a oclusões parciais ou totais. Na evolução, há dano endotelial com infiltração plasmática da parede vascular e desestruturação subsequente das células musculares e pericitos. Neste ponto, perde-se o tônus vascular das arteríolas pré-capilares que dilatam, com transmissão da pressão elevada à rede capilar^{58,59}.

Na fase esclerótica ocorre a hiperplasia da túnica média e a degeneração hialina da parede arterial. Clinicamente, está associada ao estreitamento arteriolar generalizado, à alteração dos entrecruzamentos artério-venosos (A-V), ao estreitamento arteriolar focal, à alteração do reflexo arteriolar, ao aumento da tortuosidade arteriolar, e a uma alteração no ângulo de bifurcação arteriolar^{47,49,60}. Estes achados correspondem aos graus I e II da classificação de Keith, Wagener e Barker²⁴.

Os achados clássicos da fase exudativa devem-se ao dano da parede vascular iniciado na fase anterior, permitindo o vazamento de plasma e elementos figurados do sangue para a retina, além da redução da perfusão local^{47,49,51}. Eles são microaneurismas e hemorragias retinianas, que podem acontecer superficialmente na camada de fibras nervosas (hemorragias em chama de vela), mais profundamente nas camadas da retina (hemorragias em ponto e borrão), e no espaço sub-hialóide (hemorragias pré retiniana em

meia-lua). Também há extravasamento de lipoproteínas, fosfolípidios, colesterol e triglicerídeos (exudatos duros), e rompimento do transporte axoplasmático com isquemia da camada de fibras nervosas (exudatos algodinosos)^{47,49,51-53}. Raramente vemos neste estágio edema de disco óptico. A fisiopatologia dessas alterações ainda não está completamente esclarecida^{47,49}. Estes achados correspondem aos graus III e IV da classificação de Keith, Wagener e Barker²⁴ e são menos comumente observadas nos dias de hoje devido ao controle da hipertensão⁶¹⁻⁶⁵.

Se o aumento da pressão arterial não for acentuado, pode não haver a fase exudativa. As alterações de arterioesclerose podem desenvolver-se gradualmente, manifestando-se através de reflexo arteriolar dorsal aumentado, irregularidade do calibre e cruzamentos anormais.

Na fase de complicação podem ocorrer trombose arteriolar, oclusões centrais ou de ramos arteriais ou venosas, macroaneurismas, edema macular cistóide e proliferação vitreovascular^{47,49}.

É importante ressaltar a diferença entre os fenômenos essencialmente arteroscleróticos e os decorrentes primariamente de hipertensão arterial. Esquemáticamente, as alterações oftalmoscópicas da hipertensão explicadas com base na constrição arteriolar são: estreitamento arteriolar, irregularidade do calibre, hemorragias, exudatos duros e algodinosos, edema de disco óptico. Já as transformações arteroscleróticas são representadas por: modificações do reflexo arteriolar, alterações dos cruzamentos A-V e aumento da tortuosidade vascular, principalmente na área macular⁴⁶.

AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES MICROVASCULARES RETINIANAS:

Em dois estudos, Kagan e col.^{66,67} descreveram grandes variações interobservador (20% to 42%) e intraobservador (10% to 33%) na detecção das alterações retinianas usando oftalmoscopia direta. Em um estudo realizado em no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a concordância dos achados retinianos de pacientes hipertensos avaliados por um oftalmologista e um cardiologista, através da oftalmoscopia direta, variou de 56% a 64%

(Kappa 0,136 a 0,247)⁶⁸. Outro estudo⁴⁵ demonstrou que a graduação feita por oftalmoscopia direta e retinografias não são confiáveis se realizados em pacientes com hipertensão leve a moderada. Assim, devido parcialmente à imprecisão na quantificação desses achados, durante muitos anos houve pouco interesse na associação dessas alterações com doença cardiovascular.

Na última década, surgiram novas tecnologias para quantificar objetivamente as características retinianas microvasculares⁶⁹. Estreitamento arteriolar generalizado, um dos sinais retinianos mais precoces de hipertensão^{33,34,39}, tem sido avaliado através de métodos mais quantitativos em estudos mais recentes⁶⁹⁻⁷¹.

A necessidade de uma melhor avaliação de retinopatia diabética para ensaios clínicos usando retinografias estereoscópicas, protocolos padrões, e avaliadores cegos levou a quantificação mais precisa das alterações microvasculares retinianas⁶⁹. Estas técnicas têm sido adotadas em vários estudos de base populacional, tais como *Beaver Dam Eye Study*, *Atherosclerosis Risk in Communities Study -ARIC Study*, *Blue Mountains Eye Study* e *Rotterdam Study*^{62-64,72-74}.

ESTREITAMENTO ARTERIOLAR GENERALIZADO

O estreitamento arteriolar generalizado é um dos sinais mais precoces de retinopatia hipertensiva, mas também é o mais difícil de quantificar objetivamente.

Wagner e colaboradores primeiramente propuseram que estreitamento arteriolar generalizado deveria ser quantificado por comparação direta do calibre arteriolar estreito de um indivíduo hipertenso com o calibre normal de um indivíduo não hipertenso, ou através da estimação da razão do calibre da arteríola para a vênula (Razão A-V)⁷⁵. No entanto, na prática clínica essa avaliação é extremamente problemática devido à grande variabilidade no padrão de bifurcação entre indivíduos⁶⁰ e à

observação de que a variação do calibre arteriolar "normal" se sobrepõe em relação ao padrão "patológico"⁷⁶. Subseqüentemente, métodos semi-objetivos, baseados em retinografias ou projeção de slides, foram desenvolvidos nas décadas de 60 e 70 do século passado, com variação mais sofisticadas descritas nos anos 80 e 90 do século XX⁶⁹. Em geral, esses métodos podem ser classificados com micrométricos, em que o observador visualmente localiza a borda do vaso retiniano em retinografia projetada e aumentada e afere o diâmetro com uso de alguma ferramenta de medição, tal como os paquímetros ou microscópicos com objetiva com micrômetro. Muitos desses métodos baseiam-se na obtenção da razão A-V (similar à proposta por Wagener) como um índice do estreitamento arteriolar^{72,77,78}.

Existem vantagens em usar-se a razão A-V para quantificar o calibre e o estreitamento arteriolar. A razão introduz algum ajuste para a variação de calibre vascular que existe nas populações de pacientes não hipertensos, não diabéticos (pessoas com arteríolas mais estreitas tendem a ter vênulas correspondentemente mais estreitas). Isto também oferece certa proteção contra a magnificação dos erros de refração⁷⁹, fotografias com foco ruim ou com opacificação de meios e a variação interobservador das técnicas micrométricas^{78,60}.

No entanto, há limitações na interpretação da razão A-V em arteríolas com arterosclerose avançada⁸⁰, em que ocorre dilatação em vez de estreitamento, e em pacientes com hipertensão grave, em que a largura das vênulas retinianas também pode estar diminuída⁸¹.

Desde meados da década de 1980, vários métodos de imagem computacional têm sido desenvolvidos para aferir a largura arteriolar retiniana⁶⁹. Um método utilizado tem sido o da densitometria (ou microdensitometria), baseado na análise do perfil da densidade de fotografias ou imagens de computador usando critérios e algoritmos específicos⁶⁹. Neste método, usualmente um traçado densitométrico é tomado perpendicularmente ao vaso e valores de intensidade da fotografia ou da

imagem do computador (pixels) ao longo do traçado são analisados. A borda do vaso é considerada como sendo um ponto onde a intensidade é a média entre os valores de fundo do epitélio pigmentar retiniano e os do interior do vaso (este método é comumente denominado "meia-altura", embora outros algoritmos tenham sido sugeridos também⁸²). Antigos métodos baseados em densitometria têm sido criticados por serem considerados pouco acurados⁸³⁻⁸⁶, porém técnicas mais novas de microdensitometria, com auxílio de computador têm se mostrado muito mais precisas e reprodutíveis⁸⁷⁻⁹⁰.

Para resolver o problema na detecção de estreitamento arteriolar generalizado, métodos mais quantitativos foram propostos por vários investigadores^{72,80}. Em revisão à estes métodos, Parr⁹¹ postulou que um método quantitativo deveria levar em conta vários fatores: 1. Arteríolas de primeira ordem deveriam ser medidas com alguma distância do DO, em que os vasos são, com certeza, arteríolas e não artérias. 2. Arteríolas deveriam ser descritas usando o quadrado de seus diâmetros, já que a capacidade de transporte é representada pela área da secção transversal mais do que pelo diâmetro. 3. A medida das arteríolas ao emergir do DO deve levar em consideração o padrão de bifurcação, uma vez que a secção transversal total do sistema arteriolar aumenta a cada bifurcação. Conseqüentemente, Parr e col.^{12,13} desenvolveram um modelo para avaliar estreitamento arteriolar generalizado que levasse em conta esses critérios. Como base para o ajuste pelo padrão de bifurcação eles primeiramente desenvolveram uma fórmula pragmática de melhor ajuste descrevendo a relação entre os troncos arteriais e seus ramos observados em uma amostra de jovens adultos normotensos. O emprego do método Parr e col.⁹¹ envolve a aferição dos diâmetros de todas as arteríolas que cruzam uma zona concêntrica ao redor do disco óptico, calculada em metade a um diâmetro de disco, a partir da margem do nervo óptico. A definição dessa dimensão baseia-se em dados que mostram que o calibre arteriolar parece diminuir marcadamente após essa distância do disco óptico em pessoas com hipertensão⁹². Após a aferição dos diâmetros, uma

fórmula foi usada para combinar medidas de pares de ramos para obter-se a estimativa de seus troncos e, a seguir, combinam-se os pares de troncos da mesma maneira até que todas as arteríolas tenham sido sumarizadas em um equivalente da artéria retiniana central (EARC).

Posteriormente, Hubbard e col.⁹³ expandiram o método de Parr usando uma amostra de indivíduos não diabéticos que faziam parte do estudo *Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*⁹⁴. Após confirmarem a fórmula de Parr para arteríolas, eles fizeram uma fórmula semelhante para vênulas (o equivalente da veia retiniana central (EVRC) para que a razão A-V pudesse ser obtida. Baseando-se nesse trabalho, o estudo *ARIC* desenvolveu e adaptou protocolos padrão para fotografar e identificar mudanças vasculares retinianas e analisar a relação delas com pressão arterial e doença cardiovascular, além de outras características.

Atualmente, com o surgimento da prática da telemedicina, novas tecnologias têm sido desenvolvidas, permitindo que a imagem diagnóstica seja obtida no consultório do médico generalista e enviada via e-mail para uma central para uma avaliação qualificada e completa. Isso tem aberto novas fronteiras, e tem sido usado principalmente para a triagem de retinopatia diabética. O principal avanço em telemedicina é a criação de instrumentos para imagem retiniana que não requerem pessoal oftalmologicamente treinado para o seu uso. Sistemas como o Imaginet (Topcon) possibilitam imagem retinográficas serem obtidas por indivíduos com pouco treinamento, de uma maneira simples, promovendo a obtenção rápida e fácil de imagens, o seu processamento e posterior envio via e-mail.

EPIDEMIOLOGIA DAS ANORMALIDADES MICROVASCULARES RETINIANAS

As descrições originais de anormalidades microvasculares retinianas foram feitas em pessoas com hipertensão arterial ou com doença renal.⁶⁹

Anormalidades similares foram depois descritas em pessoas sem hipertensão, com doença carotídea e em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida.

Prevalência e incidência

Vários estudos têm mostrado que alterações retinianas microvasculares são mais comuns em pacientes hipertensos do que nos demais pacientes estudados. No entanto, sabe-se que alterações retinianas hipertensivas se sobrepõem àquelas de outras doenças vasculares, como diabetes; e que esclerose arteriolar, um sinal de hipertensão de longa data, pode ocorrer em indivíduos normais, principalmente idosos.

No estudo de Framingham, 2,5% dos participantes que realizaram exame oftalmoscópico sob dilatação pupilar apresentavam retinopatia⁹⁵. Após excluir pessoas com diabetes mellitus, a prevalência de retinopatia foi somente de 0,8%.

De 1988 a 1990, Klein e col. examinaram a relação entre hipertensão e alterações vasculares retinianas (avaliadas conforme protocolo específico de retinografias estereoscópicas com angulação de 30 graus) na população de 43 a 84 anos de idade da cidade de Beaver Dam, Wisconsin - EUA. Entre os 4311 participantes (após excluir pessoas com DM da análise), a prevalência dos achados em pacientes com e sem hipertensão foi, respectivamente, a seguinte: estreitamento arteriolar retiniano 14% e 11%, retinopatia 8% e 6% e entrecruzamento artério-venosos 2% nos dois grupos⁶³. A incidência dessas anormalidades, em 5 anos, foram respectivamente de 10%, 6% e 7%⁶².

Em um estudo de base populacional australiano – *The Blue Mountain Eye Study* - que também analisou fotografias retinianas padronizadas em pacientes não diabéticos, a prevalência de retinopatia foi de 10%⁷⁴. Apesar desta taxa de retinopatia ser mais elevada do que a prevalência encontrada no *Beaver Dam Eye Study*, as prevalências por categoria de idade, em homens e mulheres, foram similares nos dois estudos.

No estudo *ARIC* realizou-se uma avaliação epidemiológica dos principais fatores de risco para DCV, em indivíduos adultos de meia idade

vivendo em quatro comunidades dos Estados Unidos⁹³. Usaram-se fotos coloridas não estereoscópicas de 45 graus, centradas entre o disco óptico e a mácula, tiradas com câmera que não exige dilatação pupilar. Essas fotografias foram avaliadas em um centro de leitura através de dois métodos:

1. Graduação semiquantitativa manual em caixa iluminada (*light box*) em que o examinador observava as fotos usando um visor monocular, em caixa fluorescente, e comparava-as com fotografias padrão para a determinar a presença e a gravidade de possíveis anormalidades. No disco e dentro de $\frac{1}{2}$ DD da sua margem (zona A), o examinador avaliava as artérias para detectar estreitamento focal. Fora dessa região, o avaliador primeiramente determinou se as arteríolas apresentavam estreitamento generalizado, e, após a primeira impressão, graduou o estreitamento focal das arteríolas, entrecruzamento A-V e embainhamento arteriolar em cada quadrante. O examinador anotava o número de microaneurismas, a quantidade e o tipo de hemorragias (em mancha ou em chama de vela) e a presença de exudatos algodonosos, exudatos duros e edema de DO.

2. Graduação usando processador de imagem: Os slides coloridos foram digitalizados com resolução *3175 dots/inch* usando um filtro verde na digitalização para aumentar o contraste dos vasos retinianos sobre o fundo do epitélio pigmentar da retina. O módulo de medida foi programado em Khoros (University of New Mexico - Albuquerque). O examinador escolhia o segmento vascular mais apropriado (baseado na qualidade da imagem e retificação do vaso), dentro da zona B (o anel entre $\frac{1}{2}$ e 1 DD da margem do DO), para fazer a aferição. Automaticamente essa região sofria aumento do contraste e da definição e era magnificada quatro vezes em outra janela. O examinador determinava as bordas dos vasos localizando os pontos onde o vaso se torna uniformemente mais escuro que o epitélio retiniano adjacente. O "*mouse*" era usado para marcar as duas bordas do vaso, desenhando um círculo com seu centro numa borda do vaso e a sua circunferência na margem oposta (assim o raio era a largura perpendicular). A

reprodutibilidade do método para quantificar estreitamento arteriolar generalizado com auxílio computacional foi alta. O coeficiente de reprodutibilidade foi de 0.64 a 0.69 para variabilidade interobservador e 0.79 a 0.83 para variabilidade intraobservador. A variabilidade foi maior para a graduação usando o sistema de caixa de luz (light box system)⁹⁶. Através dessa metodologia, os autores descreveram prevalências de 7% de estreitamento arteriolar focal, 6% de entrecruzamento artério-venosos e 4% de retinopatia⁷².

Em um estudo de coorte que acompanhou 560 homens de meia idade, com hipertensão e dislipidemia pertencentes ao *Lipids Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial*, avaliados por oftalmoscopia direta sem dilatação pupilar por não oftalmologistas, foram detectados 11,1% de retinopatia na linha de base, sendo 5,7% de estreitamento arteriolar generalizado, 1,4% estreitamento arteriolar focal, 3,2% entrecruzamento artério-venoso patológico e 3,6% de aumento no reflexo arteriolar⁹⁷.

Em resumo, dados epidemiológicos disponíveis sugerem que anormalidades vasculares retinianas podem ser encontradas em 2-14% da população geral sem diabetes mellitus, e é relativamente comum mesmo em pessoas sem hipertensão. Estreitamento arteriolar focal e entrecruzamento A-V, mas provavelmente não retinopatia, podem ser alterações relacionadas à idade. A variação entre sexo ainda não está clara⁶⁹ e as diferenças entre raça talvez possam ser explicadas, em parte, pelas diferenças nas taxas de hipertensão. Além disso, desigualdades entre populações em estudo, nos métodos de avaliação e nas definições de anormalidades microvasculares retinianas tornam difíceis comparações entre estudos.

Relação entre anormalidades microvasculares retinianas e hipertensão arterial, doença cardiovascular, e mortalidade

Hipertensão arterial

Estudos de base populacional identificaram que anormalidades microvasculares retinianas são mais freqüentes em indivíduos hipertensos. No

estudo *Beaver Dam*, tanto a prevalência como a incidência em 5 anos foram mais elevadas em indivíduos hipertensos do que em indivíduos normotensos. Após controle para idade, pessoas com hipertensão apresentaram maior chance de ter retinopatia (OR: 1,5, em homens, OR: 1,7, em mulheres), estreitamento arteriolar focal (OR: 1,3 vs. 1,4) e entrecruzamento A-V (1,8 vs. 1,7) do que em normotensos⁶². Além disso, pacientes hipertensos com a pressão elevada, apesar do uso de medicação hipertensiva, apresentaram risco maior comparativamente a pessoas com pressão controlada sob o uso de medicação e indivíduos normotensos. Associações similares foram demonstradas no estudo *Blue Mountain Eye* (OR: 1,5, em homens, e OR: 1,7, em mulheres)⁷⁴.

A força de associação entre anormalidades microvasculares e hipertensão varia com a idade^{70,72,74} e com a raça^{72,98,99}. A associação é mais forte em jovens do que em idosos e em brancos do que em negros.

Não há uma associação consistente com gênero. Tanto no estudo *Beaver Dam* como no estudo *ARIC*^{63,65}, a prevalência ajustada para a idade foi maior em homens do que mulheres. No entanto, nos estudos *Blue Mountains* e *Rotterdam* não houve diferença entre os gêneros. Em um outro estudo a prevalência foi de fato maior em mulheres do que em homens⁹⁹.

No estudo *ARIC*, após controle para idade, raça e sexo, para cada elevação de 10 mm Hg de pressão arterial média, a razão de chances para estreitamento focal no disco óptico foi de 1,7 e 2,0 fora deste e a razão de chances para cruzamento A-V foi 1,25. Mesmo após ajuste para pressão arterial atual, estreitamento arteriolar generalizado e entrecruzamento focal (mas não retinopatia e estreitamento focal) associaram-se com a pressão arterial medida 3 e 6 anos antes da avaliação retiniana, mesmo após o ajuste para níveis pressóricos ($p < 0.001$ para cada um dos gêneros)⁷⁰. A razão A-V (valores baixos indicam estreitamento arteriolar) variou de 0,57 a 1,22 (mediana = 0,84, variação interquartil = 0,10). Controlando-se para sexo, raça, idade e tabagismo, essas alterações retinianas associaram-se com o

aumento da pressão arterial. Para um aumento de 10 mmHg na pressão arterial média, a razão A-V diminuiu 0,02 unidades ($P < 0,0001$). As razões de chances, para associação entre pressão arterial atual e prévia e anormalidades microvasculares retinianas foram: 2,00 (95% intervalo de confiança [IC] = 1,87–2,14) para estreitamento arteriolar, 1,25 (95% IC = 1,16–1,34) para entrecruzamento A-V, e 1,25 (95% IC = 1,15–1,37) para retinopatia⁷².

O estudo *The Cardiovascular Health Study* é uma coorte prospectiva conduzida em 4 comunidades dos Estados Unidos iniciada entre 1989 e 1990. Nos exames realizados entre 1997-1998, foram obtidas retinografias de 2.405 pessoas com idade entre 69-97 anos (2.056 sem diabetes mellitus e 349 com diabetes mellitus). Usando a mesma metodologia de avaliação das retinografias do estudo ARIC, os autores descreveram uma associação forte entre nível pressórico elevado no momento da retinografia e a presença de lesões microvasculares retinianas. A razão de chances ajustada para fatores de confusão, comparando os quintis maior e menor de pressão arterial sistólica com as anormalidades retinianas microvasculares, foi de: 4,0 (IC 95% 2,4-6,9 teste p para tendência $p < 0,001$) para estreitamento arteriolar focal, 2,9 (IC 95% 1,6-5,3 $p < 0,001$) para entrecruzamento A-V, 2,8 (IC 95% 1,5-5,2 $p < 0,001$) para retinopatia e 2,1 (IC 95% 1,4-3,1 $p < 0,001$) para estreitamento arteriolar generalizado. O estreitamento arteriolar generalizado também associou-se significativamente com pressão arterial sistólica anterior a retinografia (até 8 anos), mesmo após ajuste para pressão arterial atual¹⁰⁰.

Associação com doença isquêmica cardíaca:

Poucos estudos têm investigado a relação entre características microvasculares retinianas e doença isquêmica do coração. Em um grande estudo transversal, baseado no *National Health Examination Survey*, pessoas com alterações arteriulares retinianas, detectadas por oftalmoscopia, tinham maior prevalência de doença isquêmica do coração, após controle para hipertensão arterial, diabetes mellitus e níveis séricos de colesterol¹⁰¹. A força de associação foi maior em mulheres do que em homens e em jovens do que em velhos (OR: 6,4 vs. 3,7 entre mulheres e homens com idade de 35 a 54 anos, e OR: 2,4 vs. 1,2 entre mulheres e homens com idade entre 55 e 79).

Em mulheres, a doença coronariana associou-se com razão A-V, sendo que a diminuição de um desvio padrão na razão A-V associou-se a um aumento de 1,37 (IC 95% 1,08 – 1,72) vezes na incidência de doença coronariana e de 1,5 vezes no risco de infarto agudo do miocárdio (IC 95% 1,10 – 2,04). Em homens essa associação não foi encontrada¹⁰².

No estudo *Lipids Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial*, homens de meia idade, com hipertensão e dislipidemia; após ajuste para idade, pressão arterial, manifestação eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda, níveis de colesterol, glicose e níveis de creatinina; a presença de retinopatia dobrou o risco de um evento cardiovascular definitivo (RR 2,1; IC95% 1,0 a 4,2). A presença de estreitamento arteriolar generalizado ou focal praticamente triplicou esse risco (RR 2,9; IC 95% 1,3 a 6,1)⁹⁷.

Associação com acidente vascular encefálico

Estudos epidemiológicos têm mostrado que anormalidades microvasculares retinianas são independentemente relacionadas a acidente vascular encefálico, mesmo levando-se em conta a pressão arterial e outros fatores de risco⁶⁹.

No estudo *ARIC*, o risco relativo de acidente vascular encefálico (AVE) incidente foi 2,58 (IC 95% 1,59 – 4,20) vezes maior em pacientes com qualquer retinopatia, 3,11 (IC 95% 1,71 – 5,65) com microaneurismas, 3,08 (IC 95% 1,42 - 6,68) com exudatos algodinosos, 2,55 (IC 95% 1,27 – 5,14) com hemorragia em borrão, 2,26 (IC 95% 1,00 – 5,12) com hemorragia em chama de vela, e 1,60 (IC 95% 1,03 – 2,47) com entrecruzamento A-V, do que naqueles sem alterações retinianas, mesmo após controle para idade, raça, sexo, níveis pressóricos nos últimos seis anos, diabetes mellitus e outros fatores de risco. O RR de AVC aumentou significativamente com a diminuição da razão A-V ($p=0,03$). As associações foram semelhantes para o subgrupo

de AVC isquêmico e para indivíduos hipertensos com ou sem diabetes mellitus¹⁰³.

Associação com mortalidade

O estudo de Keith, Wagener e Barker foi um dos primeiros a mostrar uma curva dose-resposta na mortalidade de acordo com a gravidade das alterações retinianas²⁴. Outros estudos realizados nas décadas 50 e 60 do século passado mostraram achados similares para mortalidade em pessoas com hipertensão⁶⁹. Em geral, inferências sobre os resultados destes estudos são limitadas pelas razões já descritas, incluindo avaliação subjetiva, ausência de dados sobre mortalidade por causa específica e controle inadequado de possíveis fatores de confusão. Em estudo realizado em Gotenburgo, Suécia, após controle para pressão arterial sistólica, foi observado que homens de 50 anos com estreitamento arteriolar focal ou entrecruzamento A-V patológico tinham um aumento nas taxas de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em 12 anos¹⁰⁴. Em outro estudo, baseado numa população de 2.859 homens e mulheres de 40 a 65 anos de idade, na Holanda, anormalidades microvasculares retinianas, detectadas por oftalmoscopia, estavam levemente associadas ao aumento de mortalidade por todas as causas após 15 anos de seguimento¹⁰⁵.

Estudos epidemiológicos em geral, e o estudo *ARIC* em particular, seguem protocolos específicos e têm as medidas feitas por um número limitado de observadores bem treinados. Apesar disso, observa-se que há um potencial para viés na aferição dos dados retinianos devido, por exemplo, à subjetividade intrínseca à escolha das paredes vasculares usando o "mouse". No entanto, as associações encontradas são fortes e consistentes e se o viés fosse confirmado seria conservador, diminuindo as estimativas. Assim, as retinografias são úteis para detectar efeitos da hipertensão nas arteríolas do cérebro e do coração. A investigação de métodos para melhorar a acurácia das medidas de fotografias retinianas é válida. A variabilidade dos achados

retinianos com o tempo sugere a importância do momento ideal para a realização das aferições, pois os calibres vasculares modificam-se com a postura, a pressão arterial, a frequência cardíaca e a atividade do sistema nervoso autônomo⁶⁹. O sistema automatizado de detecção vascular ou a medida direta em “tempo real” pode aumentar a velocidade e a reprodutibilidade desses métodos. Para tal, é necessário o desenvolvimento de uma ferramenta suficientemente precisa e eficiente para uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Muntner P, He J, Roccella EJ, Whelton PK: The Impact of JNC-VI Guidelines on Treatment Recommendations in the US Population. *Hipertens* 2002;39(4):897-902.
2. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C: Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. *J Hypertens* 2001;19(9):1523-1532.
3. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, Huang G, Reynolds RF, Su S, Whelton PK, He J: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in china. *Hypertens* 2002;40(6):920-927.
4. Sulbaran T, Silva E, Calmon G, Vegas A: Epidemiologic aspects of arterial hypertension in Maracaibo, Venezuela. *J Hum Hypertens* 2000;14 Suppl 1:S6-9.
5. Azizi F, Ghanbarian A, Madjid M, Rahmani M: Distribution of blood pressure and prevalence of hypertension in Tehran adult population: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS), 1999-2000. *J Hum Hypertens* 2002;16(5):305-312.
6. Puras A, Sanchis C, Artigao LM, Divison JA: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a Spanish population. *Eur J Epidemiol* 1998;14(1):31-36.
7. von Hafe P, Andrade MJ, Fernando PB, Lopes C, Maciel MJ, Coelho R, Barros H: Prevalence, knowledge, treatment and control of arterial hypertension in Oporto, Portugal. *Rev Port Cardiol* 1997;16(9):683-690.
8. Pan WH, Chang HY, Yeh WT, Hsiao SY, Hung YT: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Taiwan: results of Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) 1993-1996. *J Hum Hypertens* 2001;15(11):793-798.
9. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ, Fodor G: Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2001;14(11 Pt 1):1099-1105.
10. Gus I, Harzheim E, Fischmann A, Medina, Gus M: Hipertensão arterial sistêmica: Prevalência, nível de reconhecimento e de controle na população adulta de Rio Grande do Sul. *Hipertensão* 2002;5(Supl):7.
11. Jardim PC, Peixoto MR, Monego E, Costa C, Moreira H, Couto P, Souza W, Scala L, Araújo J: Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em uma capital brasileira. *Hipertensão* 2002;5(Supl):7.
12. Pimentel CBA, D'Elia ACB, Pimentel CDPA, Balbão FC, Leiva FA, Motta GH, Gavassi HC, Evangelista H, Tiveron MG, Silva RA: Probabilidade e distribuição da hipertensão arterial da cidade de Marília-SP. *Hipertensão* 2002;5(Supl):7.

13. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC: Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:473-479.
14. The World Health Report 2002-Reducing Risks, Promoting Healthy Life: The World Health Organization, 30 October 2002.
15. Guidelines Subcommittee of the world health organization-international society of hypertension: 1999 world health organization-international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183.
16. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Clin Terap* 1988;24(6)231-272.
17. Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2445.
18. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston Lucilla, Potter JF, Poulter NR, Russell G: British hypertension society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-635.
19. Moser M. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension-Do These Differ From the U.S. Recommendations? Which Guidelines Should the Practicing Physician Follow? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999 Jul;1(1):48-54.
20. Fuchs FD: Hipertensão Arterial Sistêmica In: *Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.
21. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardoso SC, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB: Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting *Journal of Human Hypertension* 1995;9:547-551.
22. Levy d, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
23. Ljungman S: Microalbuminuria in essential Hypertension. *Am J Hyperten* 1990;3:956-960.
24. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Sci* 1939;197:332-43
25. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP: Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1996;195:91-95.
26. Kernel WB, Gordon T, Offut D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.

27. Shimada K, Kawanoto A, Matasubayishi K, Ozawa T: Silent cerebrovascular disease in the elderly: correlation with ambulatory pressure. *Hypertens* 1990;16:692-699.
28. Apple DJ, Naumann GO: Retina In: Naumann GO, Apple DJ (eds): *Pathology of the eye*. New York, Springer-Verlag, 1986, pp 580-583.
29. Goto I, Katsuki S, Ikui H, Kimoto K, Mimatsu T: Pathological studies on the intracranial and retinal arteries in cerebral and noncerebral diseases. *Stroke* 1975;6:263-269.
30. Manfroi CW, Lavinsky J, Ferreira RC, Chotgues LF, Quadros AS, Maestri TD e col: Estudo comparativo entre extensão arteriosclerótica coronariana com fatores de risco e alterações na artéria central da retina. *Revista do HCPA* 1993;13:80-85.
31. Wagener HP, Keith NM: Diffuse arteriolar disease with hypertension and the associated retinal lesions. *Medicine* 1939;18:317- 430.
32. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF: Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension. Report submitted to the American Ophthalmological Society by the Committee on Classification of Hypertensive Disease of the Retina. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947;45:57-73.
33. Scheie HG: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953;49:117-138.
34. Leishman R: The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41:641-701.
35. Evelyn KA, Nicholls JVV, Turnbull W: A method of grading and recording the retinal changes in essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1958;45(4 Pt II):165-179.
36. Liebeich R: Ophthalmoskopischer bejund bin morubs brightii. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1859;5:265-268. APUD Matas, BR: The optic fundus and Hypoertension. *Medical Clinical of North América* 1977;61:547-564.
37. Gunn RM: On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*;18:356-81.
38. Gunn RM: Ophthalmocopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal diseases and (2) of increased arterial tension. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1892;12:124-125.
39. Friedenwald JS, Wilder HC, Maumenee AE, et al: *Ophthalmic pathology. An Atlas and Textbook*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1952:310-24.
40. Volhard F, Fahr KT: *Die Brightsche Nierenkrankheit*. Klinik, Pathologie und Atlas, vol 8, Berlin, 1914 APUD Hayreh SS, Servais GE, Viridi OS: Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:178-260.
41. Fishberg AM, Oppenheimer BS: The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases. *Arch Intern Med* 1930;46:901-920.

42. Gans JA: Classification of the arterioesclerotic-hypertensive fundus oculi in patients treated with sympathectomy. *Arch Ophthalmol* 1944;32:267-275.
43. Sheie HG: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953;49:117-138.
44. Stokoe NL, Turner RW: Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. *Br J Ophthalmol* 1966;50:21-40.
45. Dimmitt SB, Eames SM, Gosling P, West JNW, Gibson JM, Littler WA: Usefulness of ophthalmoscopy in mild and moderate hypertension. *Lancet* 1989,I: 1103-1106.
46. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA: The retina: vascular disease I In: *Atlas of clinical ophthalmology*. 2 ed. London: Wolfe, 1996.
47. Tso MOM, Abrams GW, Jampol LM: Hypertensive retinopathy, choroidopathy, and optic neuropathy: a clinical and pathophysiological approach to classification In: Singerman LJ, Jampol LM (eds): *Retinal and Choroidal Manifestations of Systemic Disease*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1991:79-127.
48. van Buchem FSP, van der Heuvel-Aghina J, van der Heuvel J: Hypertension and changes of the fundus oculi. *Acta Med Scand* 1964;176:539-548.
49. Tso MO, Jampol LM: Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1132-1145.
50. Apple DJ, Naumann GO: Retina In: Naumann GO, Apple DJ (eds): *Pathology of the Eye*. New York, Springer-Verlag, 1986:580-583.
51. Ashton N, Peltier S, Garner A: Experimental hypertensive retinopathy in the monkey. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1969;88: 167-86.
52. Garner A, Ashton N: Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review. *JR Soc Med* 1979; 72:362-5.
53. Garner A, Ashton N, Tripathi R, et al: Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol* 1975;59:3-44.
54. Hayreh SS: Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 1989;198:247-260.
55. Lafaut BA, De Vriese AS, Stulting AA: Fundus fluorescein angiography of patients with severe hypertensive nephropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:749-54.
56. Garner A, Ashton N, Tripathi R, et al: Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol* 1975;59:3-44.
57. Ashton N, Peltier S, Garner A: Experimental hypertensive retinopathy in the monkey. *Trans Ophthalmol Soc UK* 88: 167-86, 1969.

58. Fishberg AM, Oppenheimer BS: The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases. *Arch Intern Med* 1930;46:901-920.
59. Hayreh SS: Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:173-177.
60. Stokoe NL, Turner RW: Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. *Br J Ophthalmol*;50:21-40.
61. Klein R: Retinopathy in a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:561-594.
62. Klein R, Klein BE, Moss SE: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:329-348; discussion 348-350,
63. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q: Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112:92-98.
64. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q: Blood pressure, hypertension and retinopathy in a population. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:207-222; discussion 222-226.
65. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al: Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-50.
66. Kagan A, Aurell E, Dobree J. A note of signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1966;34:955-960.
67. Kagan A, Aurell E, Tibblin G. Signs in the fundus oculi and arterial hypertension: unconventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1967;36:231-241.
68. Pakter HM, Fuchs SC, Maestri M, Fuchs FD: Detection of hypertension retinopathy findings: a study of agreement between ophthalmologist and cardiologist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(4):S699.
69. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Tielsch LM, Hubbard L, Nieto FJ: Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Survey Ophthalmol* 2001; 46(1):59-80.
70. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R: Retinal Arteriolar Diameters and Elevated Blood Pressure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 1999;150(3):263-270
71. Gao XW, Bharath A, Stanton A, et al: Quantification and characterisation of arteries in retinal images. *Comput Methods Programs Biomed* 2000;63:133-134.

72. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al.: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ophthalmology* 1999; 106:2269-2280.
73. Stolk RP, Vingerling JR, de Jong PT: Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population: the Rotterdam Study. *Diabetes* 1995;44:11-15.
74. Yu T, Mitchell P, Berry G, et al: Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116:83-89.
75. Wagener HP, Keith NM: Diffuse arteriolar disease with hypertension and the associated retinal lesions. *Medicine* 1939;18:317-430.
76. Burgess AM Jr: Objective measurements of the retinal vessels. *Ann Intern Med* 1967;67:1346-1347.
77. Stanton AV, Mullaney P, Mee F, et al: A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. *J Hypertens* 1995;13:41-48.
78. Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, et al: Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1724-1728.
79. Heier H, Brinchmann-Hansen O: Reliable measurements from fundus photographs in the presence of focusing errors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:674-677.
80. Ramalho PS, Dollery CT: Hypertensive retinopathy: calibre changes in retinal blood vessels following blood-pressure reduction and inhalation of oxygen. *Circulation* 1968;37:580-588.
81. Akman A, Kadayifcilar S, Aydin P: Effects of hypertension on the retinal vein width at the retinal arterio-venous crossings. *Eur J Ophthalmol* 1998;8:71-75.
82. Rassam SM, Patel V, Brinchmann-Hansen O, et al: Accurate vessel width measurement from fundus photographs: new concept. *Br J Ophthalmol* 1994;78:24-29.
83. Behrendt T: Scanning densitometer for photographic fundus measurements. *Am J Ophthalmol* 1966;62:689-693.
84. Griffiths JD, Hill DW, Young S: Measurement of apparent vessel width in fluorescein angiography of the fundus oculi. *Ophthalmic Res* 1974;6:1-5.
85. Hill DW, Griffiths JD, Young S: Retinal blood flow measured by fluorescence angiography. *Trans Ophthalmol UK* 1973;93:325-332.
86. Hodge JV, Parr JC, Spears GF: Comparison of methods measuring vessel widths on retinal photographs and effect of fluorescein injection on apparent retinal vessel calibers. *Am J Ophthalmol* 1969;68:1060-1068.

87. Delori FC, Fitch KA, Feke GT, et al: Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:393–399.
88. George GS, Wolbarsht ML, Landers MB 3rd: Reproducible estimation of retinal vessel width by computerized microdensitometry. *Int Ophthalmol* 1990;14:89–95.
89. Newsom RS, Sullivan PM, Rassam SM, et al: Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:221–225.
90. Suzuki Y, Yoshisuji M: [Retinal blood vessel measurement using a line sensor]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1994;98:92–97.
91. Parr JC, Spears GFS. Mathematic relationship between the width of the retinal arterie and the width of its branches. *Am J Ophthalmol* 1974;77:478-483.
92. Takahashi S, Kawaguchi K, Yamanobe R: [Hypertension and fundus change with special reference to narrowing the retinal arteries]. *Ganka* 1967;9:921–931.
93. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Research Group. ARIC Retinal Photography Protocol, Manual 14A, and ARIC Retinal Reading Center Protocol, Manual 14B. ARIC Coordinating Center, Department of Biostatistics (CSCC), University of North Carolina, CB# 8030, Suite 203, Nationsbank Plaza, 137 E. Franklin St.,Chapel Hill, NC 27514.
94. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527–532.
95. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al: The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24(Suppl):335–610.
96. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ: Reliability of Retinal Photography in the Assessment of Retinal Microvascular Characteristics: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.*Am J Ophthalmol* 2002;133:78–88.
97. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HÁ, Davis CE, Fuchs FD: Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-1006.
98. Akinkugbe OO: The rarity of hypertensive retinopathy in the African. *Am J Med* 1968;45:401–404.

99. McDonough JR, Garrison GE, Hames CG: Blood pressure and hypertensive disease among negroes and whites. A study in Evans County, Georgia. *Ann Intern Med* 1964;61:208-228.
100. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, Siscovick DS, Burke G, Tielsch JM: Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: The Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1007-1013.
101. Frant R, Groen J: Prognosis of vascular hypertension: A nine year follow-up study of four hundred and eighteen cases. *Arch Int Med* 1950;85:727.
102. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BEK, Hubbard LD: Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2002;287(9):1153-1159.
103. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR: Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134–1140.
104. Svardsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G: Hypertensive eye ground changes. Prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance. The study of men born 1913. *Acta Med Scand* 1978;204:159–167.
105. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, et al: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989;79:503–515.

AVALIAÇÃO AUTOMATIZADA DE ESTREITAMENTO ARTERIOLAR EM RETINOGRÁFIAS
DIGITALIZADAS: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO

Helena Messinger Pakter¹, pelo Grupo de Trabalho em Hipertensão Arterial

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, Bolsista da CAPES

Endereço para correspondência:

Av. Iguazu, 322/301

Porto Alegre - RS Cep 40430-470

E-mail: Helena@logic.com.br

Agradecimento: este estudo foi financiado, em parte, por verbas do Conselho Nacional Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Resumo

O exame de fundo de olho faz parte da avaliação, estratificação de risco e decisão terapêutica de pacientes hipertensos. Contudo, a oftalmoscopia direta é sujeita a variabilidade intra e interobservador. Nosso objetivo foi descrever a aplicação e validação de um programa automatizado desenvolvido para avaliar estreitamento arteriolar, através da razão arteriovenosa em imagens digitalizadas de retinografias. Neste estudo transversal utilizou-se uma amostra consecutiva de homens e mulheres com idade superior a 17 anos, avaliados no ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para detecção e tratamento de hipertensão. Desenvolveu-se um programa automatizado para analisar retinografias, detectando as bordas das artérias e veias a uma distância padronizada do nervo óptico, calculando os diâmetros e a razão entre eles. Comparou-se esses resultados com a aferição usual da retinografia, projetada em tela plana e com os diâmetros vasculares aferidos manualmente com régua. A sensibilidade e a especificidade do método automatizado para detectar estreitamento arteriolar, comparativamente ao método manual, foi 96,4 % (IC 95% 79,8 - 99,8) e 61,1% (IC 95% 36,1-81,7), respectivamente. O coeficiente de correlação entre os métodos foi 0,65 ($P < 0,001$). A variabilidade inter e intra-observador foi muito baixa ($r = 0,85$; $r = 0,93$, respectivamente). Nesta população, estreitamento arteriolar associou-se à pressão arterial sistólica significativa e independentemente de idade. A boa correlação arteriovenoso com o método tradicional e elevada reprodutibilidade do método automatizado aponta a aplicabilidade do método na clínica. Confirmando-se, em outros estudos, a reprodutibilidade do método, a facilidade de execução e a minimização de erros de aferição é possível que venha a substituir o método manual.

Palavras-chave:

Hipertensão arterial, retina, fundus oculi, retinopatia, estreitamento arteriolar, sensibilidade, especificidade, kappa

Introdução

No Brasil, cerca de 20% da população adulta é hipertensa.¹ Nos Estados Unidos, aproximadamente 50 milhões de adultos, com 20 anos ou mais, apresentam hipertensão arterial.² Mundialmente, estima-se que hipertensão cause anualmente 7,1 milhões de óbitos sendo responsável por cerca de 13% da mortalidade por todas as causas na população adulta.³ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a hipertensão arterial seja uma das dez principais causas de óbitos no mundo, sendo responsável por 62% dos acidentes vasculares encefálicos e 49% dos infartos do miocárdio.³

A elevação crônica da pressão arterial associa-se à lesão em órgãos-alvo e é um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular.⁴⁻⁶ Assim, a detecção precoce de níveis tensionais elevados, o controle da hipertensão e a prevenção de complicações fazem parte das diretrizes internacionais e nacional.^{1,7,8} O relatório americano (*The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure -VI JNC*, publicado em 1997)⁷ e o consenso britânico (*British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management*, publicado em 1999)⁸, além das diretrizes brasileiras (*IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*, publicada em 2002)¹ recomendam a avaliação rotineira do fundo de olho, através da oftalmoscopia direta, para detectar sinais de retinopatia hipertensiva. Esta avaliação tem como objetivo a estratificação de risco de pacientes hipertensos e a orientação de decisões terapêuticas.

Contudo, estudos utilizando a oftalmoscopia direta têm descrito marcadas variações interobservador (20% a 42%) e intra-observador (10% a 33%) na detecção de alterações retinianas.^{9,10} Em um estudo realizado em Porto Alegre, a concordância global entre oftalmologista e cardiologista sobre

achados retinianos de pacientes hipertensos, avaliados através de oftalmoscopia direta, variou de 56% a 64%, mas a concordância além do acaso foi fraca (Kappa: 0,14 a 0,25).¹¹

Estreitamento arteriolar generalizado, um dos sinais retinianos precoces de hipertensão arterial,¹²⁻¹⁷ associa-se também à doença coronariana em homens com hipertensão e dislipidemia¹⁸ e em mulheres¹⁹, com acidente vascular encefálico²⁰ e com diabetes mellitus tipo II.²¹ Estudos prévios descreveram baixa reprodutibilidade do exame de fundo de olho através da oftalmoscopia direta.^{9,10,22} A avaliação quantitativa de estreitamento arteriolar, através da análise de fotografias digitalizadas da retina, representa um avanço importante no método diagnóstico mas vem sendo realizada apenas em centros de referência.²³⁻²⁶

Neste artigo, nós apresentamos a descrição da aplicação de um programa automatizado desenvolvido para analisar o estreitamento arteriolar através de imagens digitalizadas de retinografias. Na validação do método automatizado, avaliamos a confiabilidade intra e interobservador, a concordância com o método manual e a acurácia diagnóstica.

Material e métodos

Neste estudo transversal foram arrolados consecutivamente participantes que procuraram o ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 1993 e 1999, para diagnóstico ou tratamento de hipertensão arterial. Entre os indivíduos com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, foram excluídos os pacientes com hipertensão secundária, diabetes mellitus, doença sistêmica ou ocular com envolvimento retiniano. Após a obtenção de consentimento informado, acadêmicos de medicina, treinados e sob supervisão de médicos cardiologistas experientes, realizaram anamnese e exame físico registrando as informações em fichas padronizadas. Exames laboratoriais foram solicitados para confirmar a

elegibilidade dos participantes. A pressão arterial foi medida segundo as diretrizes estabelecidas⁷ utilizando-se a média de seis aferições de pressão arterial, realizadas em três consultas, como critério diagnóstico. Pacientes com pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg foram considerados hipertensos, assim como aqueles com pressão arterial $< 140/90$ mm Hg sob terapia anti-hipertensiva. Calculou-se a pressão arterial média através da fórmula: $[(0.33 \times \text{pressão sistólica}) + (0.67 \times \text{pressão diastólica})]$.

Durante o período de avaliação da pressão arterial, os pacientes foram submetidos à retinografia. A retinografia foi obtida sob midríase (20 minutos após a instilação de colírio midriático - tropicamida) em ângulos de 35 graus, enfocando o pólo posterior e os quadrantes nasal-superior, nasal-inferior, temporal-superior e temporal-inferior. Foram usados Retinógrafo Topcon TVR-50 (Topcon, Japão) e filme para diapositivos ASA 100, revelado com processo automático específico. Examinador cegado para os níveis pressóricos realizou a interpretação da retinografia.

Estreitamento arteriolar foi detectado através da razão arteriovenosa, aferida quantitativamente pelo método tradicional, projetando-se a retinografia em tela branca e plana a uma distância fixa de 2 metros do projetor. O diâmetro dos pares de artéria-veia foi aferido em milímetros usando-se uma régua.

Utilizaram-se as retinografias desse banco de dados para desenvolver um programa automatizado que permitisse a quantificação do calibre de artérias e veias, possibilitando o cálculo da razão arteriovenosa. Os pesquisadores envolvidos na análise automatizada das retinografias estavam cegados para os níveis pressóricos dos pacientes e para a avaliação da retinografia pelo método tradicional. Em ambos os métodos, tradicional e automatizado, os diâmetros vasculares foram medidos em duas zonas concêntricas ao nervo óptico definidas como: anel interno, região compreendida entre meio e um diâmetro de nervo óptico medido a partir da

margem papilar; e anel externo, região compreendida entre um e dois diâmetros de disco medidos a partir da margem da papila (figura 2).

Para a análise automatizada os diapositivos foram digitalizados, com resolução de 600 pontos por polegada, em um *scanner* para filmes de 35mm (Hewlett Packard modelo Photo Smart 20S). As imagens foram armazenadas em 24 *bits* (True Color) no formato *bitmap*. Cada conjunto de 3 *bytes* representa a intensidade relativa dos *pixels* nas cores azul, verde e vermelha, respectivamente. O canal verde foi selecionado para aumentar o contraste dos vasos retinianos em relação ao epitélio do pigmento retiniano.

Construiu-se uma ferramenta computacional no ambiente Visual Basic (versão 6.0 Enterprise Edition SP4) para medir os calibres dos vasos retinianos (figura 3). O avaliador definiu o disco óptico marcando o centro e a borda externa média e o programa delimitou automaticamente os anéis interno e externo.

Uma área de trabalho foi construída em torno do vaso de interesse definido-se um eixo paralelo ao longo do mesmo (figura 4). Todas as medidas de largura de vaso foram feitas em direção perpendicular a este eixo. A seguir, aplicou-se uma rotina para detecção de bordas na imagem selecionada (figura 5). Uma convolução dupla foi feita utilizando-se uma aproximação do operador de Sobel.^{27,28} Para obter-se resolução *sub-pixel* na detecção de bordas, realizou-se um ajuste de cada linha da imagem empregando-se *spline* cúbicos. Dez pontos intermediários foram gerados entre cada par de *pixels* adjacentes na direção perpendicular à parede do vaso. As larguras de vaso foram extraídas automaticamente dessa curva sintética. A posição da parede externa do vaso foi definida por um ponto de corte em que a curva superou o dobro do nível de ruído ao longo da direção escolhida. Cada medida recebeu um identificador indicando o tipo de vaso (artéria ou veia), posição (anel interno ou externo) e modo de cálculo (razão arteriovenosa ou vaso avulso).

A avaliação baseou-se nas mesmas áreas das retinografias para aferir o estreitamento arteriovenoso através do método manual ou automatizado de detecção. Verificou-se o grau de concordância para a razão arteriovenosa, aferida pelos dois métodos, através do coeficiente de correlação intraclass. Na análise da presença ou ausência de estreitamento arteriolar utilizou-se uma razão arteriovenosa inferior a 0,67 como ponto de corte, ou seja, o diâmetro da arteríola inferior a 2/3 do diâmetro da vênula. Este ponto de corte correspondeu ao quarto quartil da distribuição da razão arteriovenosa. Determinou-se o grau de concordância além do acaso para estreitamento arteriolar, presente ou ausente, através do coeficiente Kappa. Considerou-se Kappa muito fraco (inferior a 0); fraco (0 a 0.20); regular (0.21 a 0.40); bom (0.41 a 0.60); muito bom (0.61 a 0.80); ótimo (0.81 a 1.00).²⁹

Analizou-se a variabilidade intra-observador para o método tradicional e inter e intra-observador para o método automatizado em 20% das retinografias, selecionadas aleatoriamente, através do coeficiente de correlação intraclass. Avaliou-se também a acurácia do exame automatizado da retinografia comparativamente ao método tradicional, considerando este o padrão de referência. Calculou-se sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para a detecção estreitamento arteriolar.³⁰ Finalmente, analisou-se a associação entre as pressões sistólica, diastólica e média e a razão arteriovenosa, ajustando-se para idade, através de regressão linear múltipla. Foram usados os pacotes estatísticos SPSS 10.0 e Epidat 2.1.

Resultados

Cento e cinco participantes foram incluídos no estudo inicial, sendo que 47 pacientes foram excluídos desta análise, pois as retinografias digitalizadas não tinham qualidade suficiente para a aferição pelo programa computadorizado. Determinou-se a falta de qualidade das retinografias digitalizadas através do nível elevado de ruído (imperfeições na foto e bordas

dos vasos gerando picos de sinais semelhantes), falta de foco e inclusão de apenas parte do nervo óptico na foto. A Figura 1 mostra o fluxo da avaliação diagnóstica dos pacientes elegíveis.

Na Tabela 1, observa-se a semelhança dos pacientes incluídos e excluídos da análise quanto à idade, médias de pressões sistólica e diastólica, diagnóstico e estágios de hipertensão e índice de massa corporal.

A correlação entre os métodos automatizado e manual de avaliação da razão arteriovenosa, foi 0,63 ($P < 0,0001$) no anel interno e 0,72 ($P < 0,0001$) no anel externo. Destaca-se, na tabela 2, que a concordância além do acaso entre os métodos manual e automatizado de avaliação de estreitamento arteriolar generalizado foi regular no anel interno (Kappa: 0,24; IC 95% 0,03 a 0,45), e muito boa no anel externo (Kappa de 0,61; IC 95% 0,38 a 0,84). A concordância global foi 59% no anel interno e 83% no anel externo.

Para o método tradicional, o coeficiente de correlação intraclassa para variabilidade intra-observador foi 0,74 ($P = 0,0008$) para as aferições no anel interno e 0,79 ($P = 0,0001$) para medidas no anel externo. Para o método automatizado o coeficiente de correlação intraclassa para variabilidade intra-observador foi 0,94 ($P < 0,0001$) para as aferições no anel interno e 0,93 ($P < 0,0001$) para medidas no anel externo. Para variabilidade interobservador, o coeficiente de correlação intraclassa foi 0,88 (valor $P = 0,0004$) para medidas no anel interno e 0,85 (valor $P = 0,0005$) para medidas no anel externo.

A tabela 3 mostra sensibilidade e especificidade do método computadorizado, comparativamente à retinografia avaliada de forma tradicional, na detecção de estreitamento arteriolar. Destaca-se que tanto a sensibilidade e como a especificidade foram mais elevadas no anel externo do que no anel interno.

A análise das relações entre a razão arteriovenosa e os níveis de pressão arterial sistólica, diastólica, média e para as categorias de pressão arterial, segundo o VI *JNC*, sugerem que a razão arteriovenosa diminui progressivamente com o aumento dos níveis pressóricos e com a idade. Contudo, neste estudo as relações não foram estatisticamente significativas.

Na tabela 4, observa-se uma relação inversa e significativa da pressão arterial sistólica com a razão arteriovenosa no anel externo, independentemente da idade. Não foi detectada associação entre as razões A-V, pressão arterial média e diastólica.

Discussão

Neste estudo, aproximadamente 50% das retinografias não tinham qualidade necessária para serem analisadas pelo método computadorizado. A falta de foco de algumas imagens e a deposição de sujeira na lente da máquina fotográfica tornaram-se mais visíveis com a digitalização das imagens. O estudo americano, *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), seguiu rigorosamente um protocolo estabelecido para a obtenção das retinografias e, mesmo assim, apresentou uma perda de cerca de 17% das fotos após a digitalização.²⁶

Comparando-se os indivíduos incluídos e excluídos desta análise, observa-se a semelhança quanto à idade, gênero e níveis de pressão arterial. Contudo, foi incluída uma proporção maior de fumantes e menor de indivíduos com sessenta anos ou mais, o que, provavelmente, reduziu o número de indivíduos com alterações mais marcantes na retina.

A reprodutibilidade de alterações retinianas, detectadas no exame de fundo de olho através da oftalmoscopia direta, é baixa. Kagan e col., analisando uma série de artigos, detectaram uma variação de 20% a 42% entre observadores e de 10% a 33% para o mesmo observador repetindo aferições em momentos diferentes.^{9,10} Em estudo prévio realizado em Porto Alegre, confirmou-se concordância fraca (Kappa: 0,14 a 0,25) entre oftalmologista e cardiologista na detecção de alterações retinianas através da oftalmoscopia direta.¹¹

A confiabilidade elevada do método automatizado, obtida na aferição da variabilidade intra ($r = 0,95$ no anel interno e $r = 0,96$ no anel externo) e

interavaliador ($r = 0,81$ no anel interno e $r = 0,86$ no anel externo), são semelhantes aos obtidos em estudo de base populacional que também mediu razão arteriovenosa de maneira automatizada (variabilidade intra-observador 0,80 - 0,93 e interobservador 0,79)³¹, sugere que os resultados são reprodutíveis e superam aqueles obtidos nas aferições manuais. No estudo ARIC, por exemplo, a confiabilidade intra-observador variou de 0,79 a 0,83 e a interavaliador variou de 0,64 a 0,69.³² As diferenças nos coeficientes de reprodutibilidade do presente estudo e os do estudo ARIC, provavelmente, devem-se aos procedimentos automatizado e manual realizados, respectivamente, para a identificação da parede dos vasos. No estudo ARIC, o operador utilizou o *mouse* para estabelecer as bordas do vaso enquanto que neste estudo, o programa detectou o sinal inicial e final da parede do vaso, resultando em concordâncias intra e interobservador elevadas.

Considerando-se o método de análise semiquantitativa, realizada com a projeção da retinografia em tela, como o de referência, verificou-se que o método automatizado apresenta alta sensibilidade (91% na anel interno e 96% na anel externo) para detectar estreitamento arteriolar generalizado. Por outro lado, a especificidade de 36% no anel interno e 61% no anel externo indica que o método detecta um número considerável de testes falsamente positivos. A especificidade do método automatizado provavelmente poderia ser mais elevada se tivesse sido elaborado protocolo de aquisição de imagens quanto a foco, centralização do nervo óptico e uso de filtro específico.

Neste estudo, as medidas feitas no anel externo apresentaram maior confiabilidade e acurácia do que as medidas feitas no anel interno. Como o estreitamento arteriolar parece surgir primeiramente nas arteríolas pré-capilares, é mais proeminente nas arteríolas de segunda e terceira ordem e menos freqüente próximo ao nervo óptico³³, as arteríolas de primeira ordem deveriam ser medidas com alguma distância do nervo óptico.³⁴ A literatura tem descrito medidas feitas a partir de um e meio diâmetros de nervo óptico

da margem papilar. Além disso, fotografias coloridas documentam não o diâmetro do lúmen venoso, mas sim a coluna formada pelas partículas sanguíneas (rodeadas por uma bainha de plasma), e o programa automatizado, usado neste estudo, parece medir também a parede vascular. Se isso realmente acontece é possível que estejamos comparando o diâmetro do lúmen medido pela técnica tradicional com o diâmetro do vaso (incluindo as paredes) do método automatizado. Na região do anel interno, mais próximo ao nervo óptico, onde os vasos assemelham-se mais com artéria e veias do que com arteríolas e vênulas, essa diferença pode ter diminuído o grau de confiabilidade entre os métodos.

Outro aspecto a ser considerado é o emprego do método tradicional de aferição da retinografia como método de referência. Levando-se em conta que a retinografia projetada em tela branca tem o diâmetro das arteríolas e vênulas medidas com o uso de uma régua, sua principal desvantagem é a intervenção do operador em todas as etapas, inclusive na determinação das bordas para aferição. Além disso, o observador não dispõe de recursos técnicos para processamento de imagens que, através do uso de filtros, aumentam a definição dos bordos vasculares. O método automatizado baseia-se na intervenção mínima do operador, possibilitando que os vasos sejam medidos rapidamente e em múltiplos locais para detectar valores médios de estreitamento. O papel do observador fica circunscrito à identificação dos locais em que serão feitas as aferições.

O estreitamento arteriolar pode refletir dano arteriolar devido ao aumento da pressão arterial não só na retina, mas possivelmente em outros órgãos. Recentemente, foram descritas associações fortes e significativas da diminuição da razão arteriovenosa com hipertensão arterial, doença cardiovascular e diabete. No estudo ARIC, estreitamento arteriolar generalizado mostrou forte associação com pressão arterial atual em homens e mulheres, usando ou não medicação anti-hipertensiva, e com pressão arterial passada (3 a 6 anos anterior às retinografias), mesmo após ajuste

para pressão arterial atual.²⁴ Em outro estudo americano, *The Cardiovascular Health Study*, que avaliou retinografias de indivíduos idosos com idade entre 69-97 anos, detectou uma associação forte e significativa entre os quintis maior e menor de pressão arterial e presença de estreitamento arteriolar generalizado (OR: 2,1; IC 95% 1,4 - 3,1).¹⁷ Em mulheres, a razão A-V associou-se com doença coronariana, sendo que a diminuição de um desvio padrão na razão A-V associou-se a um aumento de 1,4 (IC 95% 1,1 - 1,7) vezes na incidência de doença coronariana e de 1,5 vezes no risco de infarto agudo do miocárdio (IC 95% 1,1 - 2,0).¹⁹ No estudo ARIC, o risco de acidente vascular encefálico (AVE) incidente aumentou significativamente com a diminuição da razão A-V (P = 0,03).²⁰ Recentemente, o mesmo grupo de autores descreveu que a incidência de diabetes mellito tipo II, após o controle para nível glicêmico e de insulina, história familiar de DM, adiposidade, atividade física, pressão arterial e outros fatores de risco eram mais elevados em pessoas com razão A-V menor (OR: 1,7; IC 95% 1,1 - 2,6).²¹

Neste estudo, apesar do tamanho da amostra reduzido, foi possível confirmar uma associação significativa e inversa da pressão arterial sistólica com a razão arteriovenosa, independentemente da idade. Resultado semelhante ao detectado no estudo ARIC²⁶ para pressão arterial média, sendo que neste estudo para cada incremento de 10 mm Hg na pressão sistólica a razão arteriovenosa diminuiu 0,02 unidades.

Esse método desenvolvido para avaliar estreitamento arteriolar, apesar de mostrar associação significativa entre pressão arterial sistólica e razão arteriovenosa, tem algumas limitações importantes: 1. A fotografia não era sincronizada com o ciclo cardíaco, então as variações no calibre dos vasos devido à pulsação injetaram variação ao acaso na estimação da razão A/V. 2. Como este estudo contém dados somente transversais e não longitudinais, ele não pode elucidar a história natural da doença (incluindo os estágios) e a relação temporal com pressão arterial. 3. O uso terapia anti-hipertensiva, pela

maioria dos indivíduos, presumidamente dilui a associação entre a pressão arterial aferida na obtenção da retinografia e o estreitamento arteriolar, que poderia ser um sinal da exposição à altos níveis pressóricos anteriores. 4. Como a obtenção das retinografias ocorreu previamente à elaboração deste estudo e ao desenvolvimento do programa computadorizado para a avaliação do estreitamento arteriolar, aproximadamente 50% das retinografias não puderam ser avaliadas. A impossibilidade de avaliar a retinografia desses indivíduos provavelmente eliminou um grupo de indivíduos que poderiam apresentar maior prevalência ou severidade de estreitamento arteriolar. A elaboração de protocolo específico para obtenção, revelação e digitalização das retinografias, com treinamento e certificação das pessoas responsáveis por essas etapas deve aumentar a habilidade de detectar indivíduos com alterações retinianas devido ao aumento da pressão sanguínea. O uso de câmeras digitais portáteis não midriáticas facilitaria a aplicação deste método.

Estudos prospectivamente planejados para identificar alterações retinianas em imagens digitalizadas, através do método automatizado, devem ser conduzidos para confirmar esses resultados e determinar sua potencial utilidade na predição de desfechos clinicamente relevantes.

Concluindo, este estudo apresentou a aplicação de um método automatizado para analisar imagens digitalizadas de retinografias. A razão arteriovenosa, avaliada pelo método automatizado, apresentou uma correlação muito boa com o método tradicional e elevada reprodutibilidade. Considerando-se a aplicabilidade do método, a facilidade de execução e a minimização de vieses de mensuração, confirmados os resultados em outros estudos, é possível que esse método venha a substituir o método manual.

Referências

106. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, Campos do Jordão, S.P: Sociedade Brasileira de Hipertensão, 1-3 Fev. 2002

107. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al: Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.
108. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization–International Society of Hypertension: 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183.
109. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Sci* 1939;197:332-43
110. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP: Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1996;195:91-95.
111. Kernel WB, Gordon T, Offut D: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.
112. Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2445.
113. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, Poulter NR, Russell G: British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-635.
114. Kagan A, Aurell E, Dobree J: A note of signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1966;34:955–960.
115. Kagan A, Aurell E, Tibblin G: Signs in the fundus oculi and arterial hypertension: unconventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1967;36:231–241.

116. Pakter HM, Fuchs SC, Maestri M, Fuchs FD: Detection of hypertension retinopathy findings: a study of agreement between ophthalmologist and cardiologist. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(4):S699.
117. Scheie HG: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953;49:117–138.
118. Leishman R: The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41:641–701.
119. Friendenwald JS, Wilder HC, Maumenee AE, et al: Ophthalmic pathology. An Atlas and Textbook. Philadelphia, WB Saunders Company, 1952,310–324.
120. Klein R, Klein BE, Moss SE: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:329–348; discussion 348–350,
121. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q: Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112:92–98.
122. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, Siscovick DS, Burke G, Tielsch JM: Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: The Cardiovascular Health Study. *Br J* 2002;86:1007-1013.
123. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HÁ, Davis CE, Fuchs FD: Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-1006
124. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BEK, Hubbard LD: Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2002;287(9):1153-1159.
125. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR: Retinal microvascular abnormalities and

- incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358:1134–1140.
126. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankov, JS, Couper DJ, Klein, BEK, Hubbard LD, Duncan, BB: Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 2002;287:2528-2533.
127. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103–1106.
128. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Tielsch LM, Hubbard L, Nieto FJ: Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Survey Ophthalmol* 2001;46(1):59-80.
129. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R: Retinal Arteriolar Diameters and Elevated Blood Pressure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 1999;150(3):263-270
130. Gao XW, Bharath A, Stanton A, et al: Quantification and characterization of arteries in retinal images. *Comput Methods Programs Biomed* 2000;63:133–134.
131. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al.: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269-2280. *Ophthalmol* 2002;86:1007-1013.
132. Davis LS, A survey of edge detection techniques. *CGIP* 1975;4:248-270.
133. Abdou IE, Pratt WK. Quantitative design and evaluation of enhancement / thresholding edge detectors. *Proc. IEEE* 1979;67(5):753-763.

134. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–174.
135. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*, 3ª Edição, Editora Artmed 1996.
136. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L et al: Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:179-182.
137. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ: Reliability of Retinal Photography in the Assessment of Retinal Microvascular Characteristics: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:78–88.
138. Garner A, Ashton N, Tripathi R, et al: Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol* 1975;59:3–44.
139. Parr JC, Spears GFS: Mathematic relationship between the width of the retinal arterie and the width of its branches. *Am J Ophthalmol* 1974;77:478-483.
140. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW for the STARD Group: Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD) Initiative. *Clinical Chemistry* 2003;49(1):1-6.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos e excluídos da análise.

	% ou média \pm DP	
	Incluídos N = 58	Excluídos N = 47
Idade (anos)		
18-39	17,2 %	23,4 %
40-49	27,6 %	27,7 %
50-59	37,9 %	14,9 %
≥ 60	17,2 %	34,0 %
<u>Sexo masculino</u>	31,0 %	34,0 %
Pressão arterial (mm Hg)		
PAS ≤ 139 e PAD ≤ 89	12,1 %	19,1 %
PAS 140 –159 ou PAD 90-99	39,7 %	34,0 %
PAS 160 –179 ou PAD 100-109	25,9 %	27,7 %
PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110	22,4 %	19,1 %
Hipertensão arterial sistêmica†	94,8 %	91,5 %
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	157.76 \pm 24.97	154.26 \pm 24.69
Pressão arterial diastólica (mm Hg)	97.24 \pm 13.65	94.91 \pm 16.96
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27.54 \pm 4.17	28.53 \pm 5.31
Tabagismo	55,2 %	29,8 %
<u>Razão A-V < 0,67‡</u>	44,8 %	55,2 %

† PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg, ou $> 140/90$ mmHg, ou uso de medicação

anti-hipertensiva.

‡ Medida de estreitamento arteriolar feita pela análise retinográfica tradicional.

Tabela 2. Concordância entre os métodos automatizado e manual na avaliação de estreitamento arteriolar.

		Método manual		Método manual	
		Anel interno		Anel externo	
		Presente	Ausente	Presente	Ausente
Método automatizado	Presente	19	18	27	7
	Ausente	2	10	1	11
Total		21	28	28	18

Anel interno: Área entre $\frac{1}{2}$ e 1 diâmetro de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. Coeficiente Kappa: 0,24

Anel externo: Área entre 1 e 2 diâmetros de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. Coeficiente Kappa: 0,61.

Tabela 3. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos (IC 95%) do método computadorizado, comparado com retinografia analisada manualmente (método de referência), para detectar estreitamento arteriolar.

	Sensibilidade	Especificidade	VP+	VP-
Anel Interno†	90,5 (68,2-98,3)	35,7 (19,3-55,9)	51,4 (34,7-67,8)	83,3 (50,9-97,1)
Anel Externo‡	96,4 (79,8-99,8)	61,1 (36,1-81,7)	79,4 (61,6-90,7)	91,7 (59,8-99,6)

† Anel interno (n=49): Área entre ½ e 1 diâmetro de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. P = 0,05

‡ Anel externo (n=53): Área entre 1 e 2 diâmetros de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. P<0,001

VP +: valor preditivo positivo e VP -: valor preditivo negativo.

Tabela 4. Associação entre pressão arterial e razão arteriovenosa aferida nos anéis interno e externo, ajustado para idade.

	B	SE	R ²	Valor P
Pressão arterial média (mm Hg)				
Anel interno	-1,26 x 10 ⁻⁴	0,001	0,05	0,93
Anel externo	-3,03 x 10 ⁻⁴	0,002	0,05	0,13
Pressão sistólica (mm Hg)				
Anel interno	-3,37 x 10 ⁻⁴	0,001	0,05	0,78
Anel externo	-3,11 x 10 ⁻³	0,001	0,12	0,02
Pressão diastólica (mm Hg)				
Anel interno	2,59 x 10 ⁻⁴	0,002	0,05	0,88
Anel externo	-1,38 x 10 ⁻⁴	0,002	0,01	0,56

Anel interno: Área entre ½ e 1 diâmetro de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. Anel externo: Área entre 1 e 2 diâmetros de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico.

Figura 1. Fluxo da avaliação diagnóstica dos pacientes elegíveis³⁵.

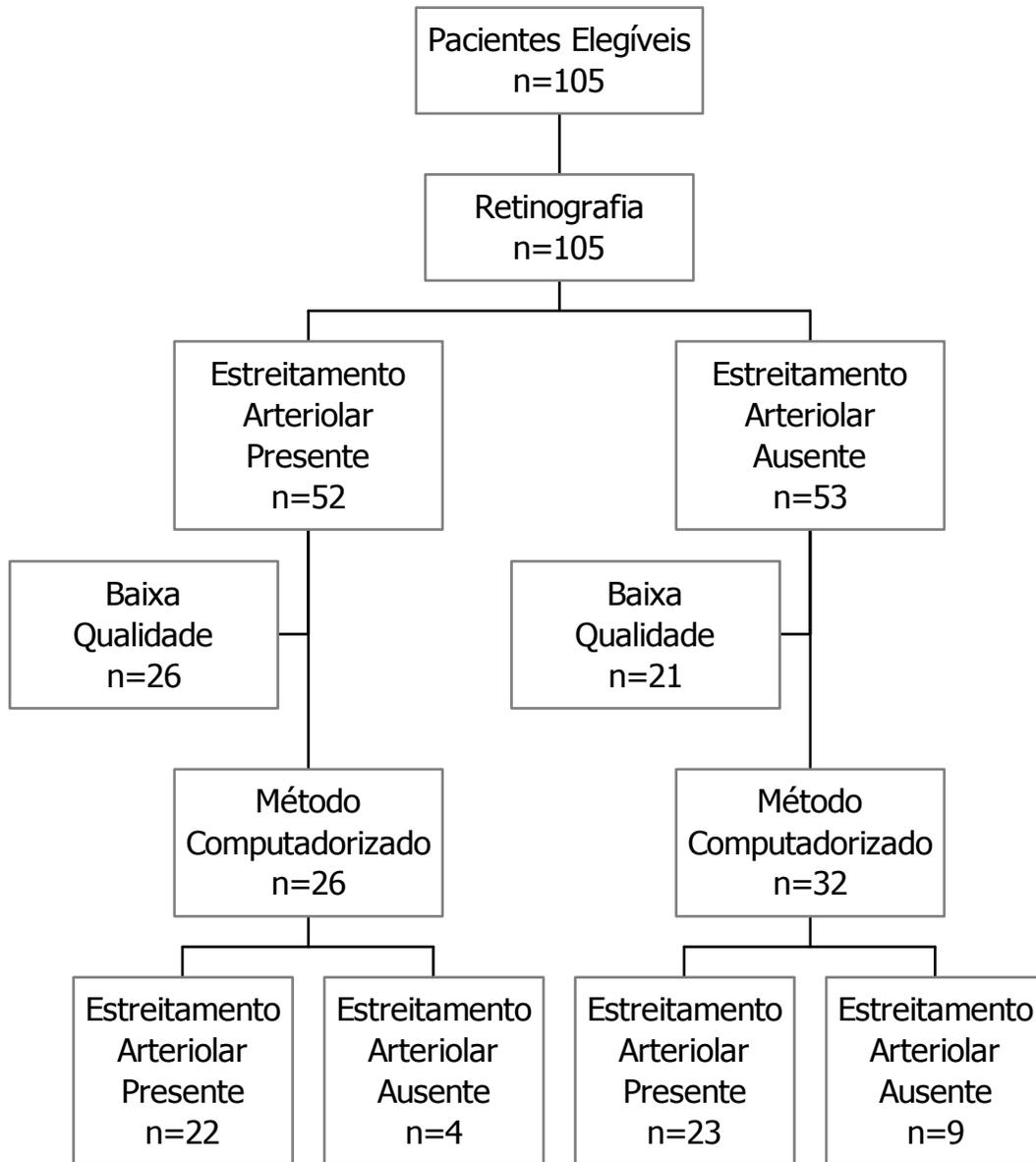


Figura 2. Delimitação das zonas concêntricas ao nervo óptico: A) Anel interno: Área entre $\frac{1}{2}$ e 1 diâmetro de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico. B) Anel Externo: Área entre 1 e 2 diâmetros de nervo óptico, a partir da margem do nervo óptico.

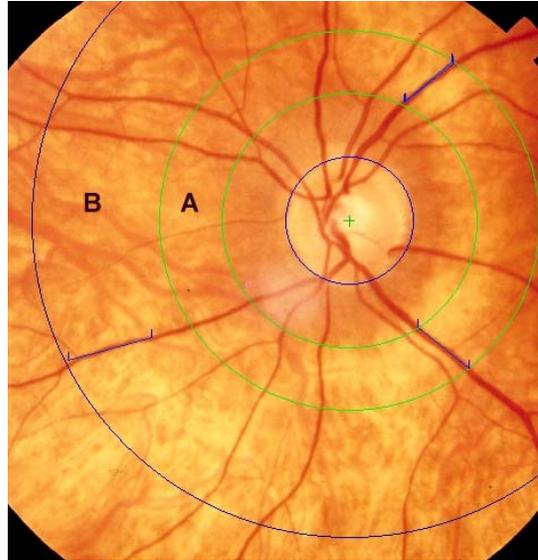


Figura 3. Composição das janelas na área de trabalho do programa.

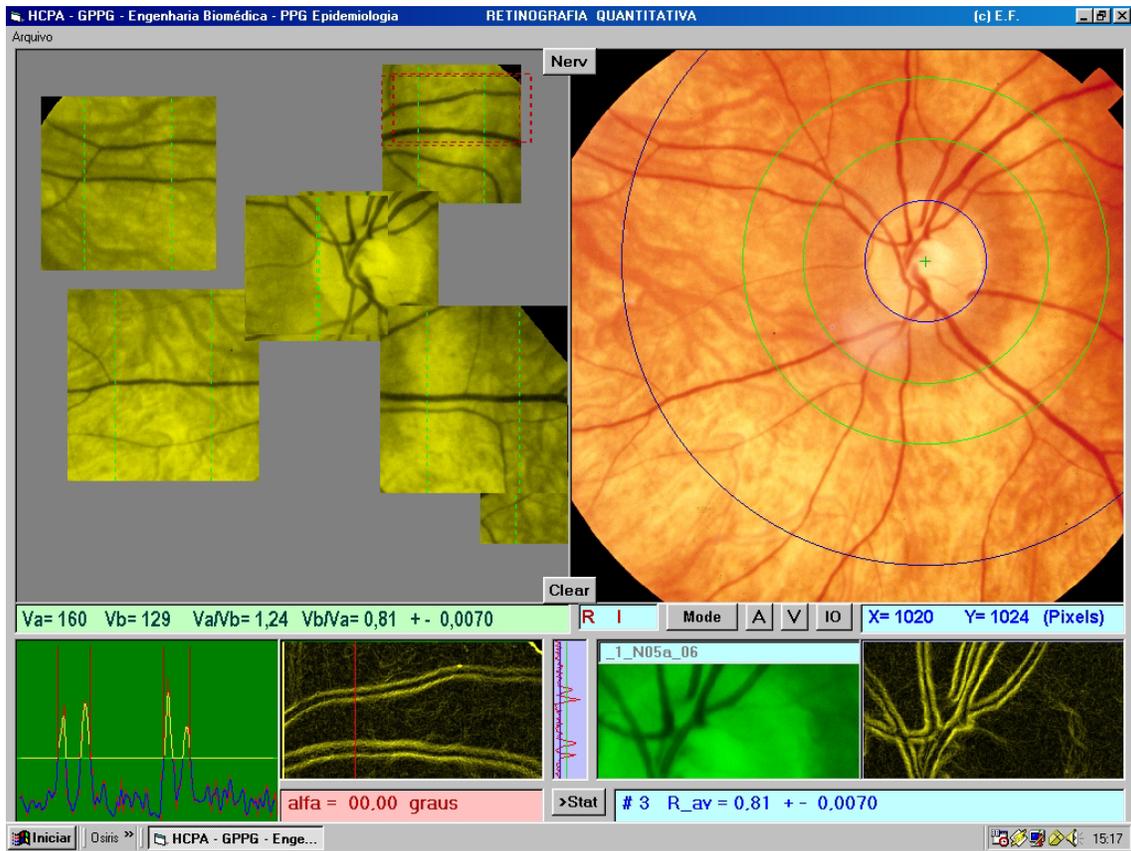


Figura 4. Área de trabalho construída em torno do vaso de interesse definido-se um eixo paralelo ao longo do mesmo.

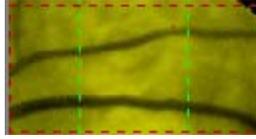
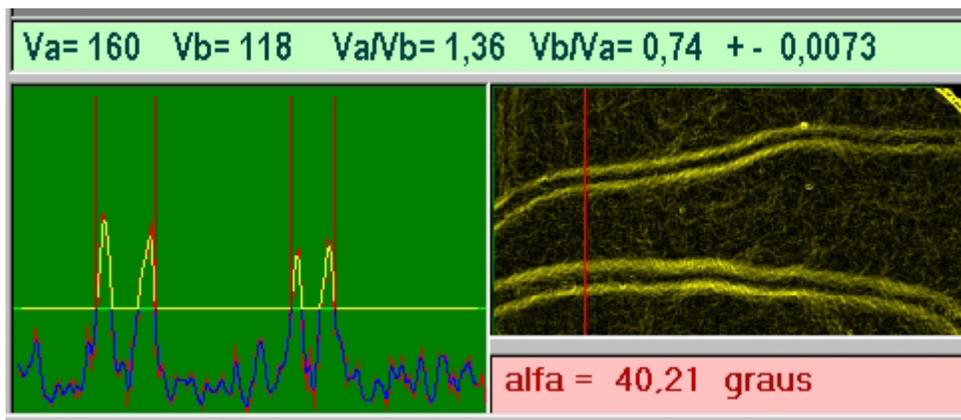


Figura 5. Janela esquerda: rotina para detecção de bordas na imagem selecionada. Janela direita: determinação das paredes externas dos vasos. Janela superior: diâmetro do primeiro vaso em unidades de pixel ($V_a = 160$), diâmetro do segundo vaso ($V_b = 118$), e as razões vasculares ($V_a/V_b = 1,36$ ou $V_b/V_a = 0,74$).



**HIPERTENSÃO ARTERIAL E ANORMALIDADES MICROVASCULARES
RETINIANAS - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE NOVO MÉTODO
DIAGNÓSTICO.**

PROJETO DE PESQUISA

OBJETIVOS

Objetivos Gerais:

Desenvolver método computadorizado para avaliar estreitamento arteriolar em retinografias de pacientes avaliados para o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.

Verificar a associação de estreitamento arteriolar com níveis pressóricos.

Objetivos Específicos:

Desenvolver um programa automatizado para avaliar o estreitamento arteriolar generalizado através de imagens digitalizadas de retinografias.

Realizar a validação inicial do método automatizado estimando o grau de concordância e a acurácia em relação ao método manual e a confiabilidade intra e interobservador.

Avaliar a associação de estreitamento arteriolar com níveis pressóricos.

JUSTIFICATIVA

Na estratificação de risco de pacientes hipertensos, a avaliação de fundo de olho é tão valorizada quanto a presença de hipertrofia ventricular, proteinúria ou elevação da creatinina sérica.

A semelhança entre as arteríolas retinianas, cerebrais e coronárias sugere que as retinografias são úteis para detectar efeitos da hipertensão

arterial de maneira não invasiva. A detecção de associações positivas entre anormalidades retinianas e doença cardiovascular sugere que esta abordagem é clinicamente relevante. Assim, a investigação de métodos para melhorar a acurácia das aferições retinianas e a identificação de parâmetros confiáveis para sua avaliação são válidas. O desenvolvimento de um sistema automatizado de detecção de anormalidades vasculares pode aumentar a velocidade e a reprodutibilidade do método e torná-lo mais eficiente para uso clínico.

METODOLOGIA

Delineamento

Estudo transversal de base clínica.

População

Foram incluídos neste estudo participantes que consecutivamente procuraram o ambulatório de hipertensão arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 1993 e 1998, para diagnóstico ou tratamento de hipertensão arterial.

Entre os indivíduos com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, foram excluídos os pacientes com hipertensão secundária, diabetes mellitus, doença sistêmica ou ocular com envolvimento da retina.

Durante o período de avaliação, antes que o diagnóstico de hipertensão estivesse definido, os pacientes foram encaminhados para o setor de oftalmologia para a realização da retinografia.

Utilizaram-se as retinografias deste banco de dados para desenvolver um programa automatizado que permitisse a quantificação do calibre de artérias e veias, possibilitando o cálculo da razão arterio-venosa.

Medidas

1. Validação do teste diagnóstico:

A acurácia do exame automatizado da retinografia será avaliada comparativamente ao método tradicional de análise da retinografia, considerado o padrão de referência. Será avaliada a variabilidade intra e intra observador.

2. Verificação de associações

Fator em estudo: Estreitamento arteriolar estimado através da razão A-V, em retinografias digitalizadas, por programa computadorizado.

Variáveis dependentes: estreitamento arteriolar aferido pelo método tradicional, pressão arterial sistólica, diastólica e média.

Outras variáveis: idade, níveis de pressão arterial, gênero, tabagismo e índice de massa corporal.

Instrumentos para coleta de dados

Anamnese e exame físico:

Os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico por acadêmicos de medicina treinados e sob supervisão de preceptores experientes e as informações foram registradas em fichas padronizadas.

Exames laboratoriais foram solicitados para confirmar a presença de doenças que poderiam excluir os pacientes.

Aferição da pressão arterial:

A pressão arterial foi medida seguindo-se as diretrizes estabelecidas e os pacientes foram considerados hipertensos se a pressão arterial sistólica (PAS) fosse ≥ 140 mm Hg ou a pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg, através da média de seis aferições de pressão arterial, realizadas em três consultas. Pacientes com pressão abaixo dos valores mencionados foram considerados hipertensos se estivessem sob terapia anti-hipertensiva.

Obtenção das retinografias:

Durante o período de avaliação, antes que o diagnóstico de hipertensão estivesse definido, os pacientes foram encaminhados para o setor de oftalmologia para a realização da retinografia. A retinografia foi obtida sob midríase (20 minutos após a instilação de colírio midriático - tropicamida) em ambos os olhos em ângulos de 35 graus, enfocando o pólo posterior e os quadrantes nasal-superior, nasal-inferior, temporal-superior e temporal-inferior. Foram usados Retinógrafo Topcon TVR-50 (Topcon, Japão) e filme para diapositivos (*slides*) ASA 100, revelado com processo automático específico. Os examinadores estavam cegados para os níveis pressóricos e para o diagnóstico de hipertensão no momento da avaliação e interpretação da retinografia.

Digitalização das retinografias:

Para a análise automatizada os diapositivos foram digitalizados, com resolução de 600 pontos por polegada, em um *scanner* para filmes de 35mm (Hewlett Packard modelo Photo Smart 20S). As imagens foram armazenadas em 24 *bits* (True Color) no formato *bitmap*. Cada conjunto de 3 *bytes* representa a intensidade relativa dos pixels nas cores azul, verde e vermelha, respectivamente. O canal verde foi selecionado para aumentar o contraste dos vasos retinianos em relação ao epitélio do pigmento retiniano.

Aferição de estreitamento arteriolar retiniano:

O estreitamento arteriolar foi aferido quantitativamente através do método tradicional na época em que o estudo original estava sendo realizado. No momento deste estudo, o estreitamento arteriolar será avaliado através do método automatizado. Seguem-se as descrições dos dois métodos.

1. Método tradicional: projetou-se a retinografia em tela branca a uma distância fixa de 2 metros do projetor. A razão arterio-venosa (A-V) foi calculada para cada par.

2. Retinografia digitalizada: para a análise das retinografias será desenvolvido um *software* para determinação automática do diâmetro das arteríolas e das vênulas, através de microdensitometria. Este *software* será desenvolvido através de um modelo matemático que explica as características da transmitância e perfis densitométricos através do vaso sanguíneo.

Para ambos os métodos a medida dos diâmetros vasculares será feita em duas zonas. A primeira zona (Anel Interno) corresponde à área compreendida entre dois anéis concêntricos ao nervo óptico com distância de meio e de um diâmetro de nervo óptico, respectivamente. A segunda zona (anel externo) corresponde à área retiniana entre dois anéis concêntricos ao nervo óptico com distância de um e de dois diâmetros de nervo óptico, respectivamente. Cada vaso (arteríola ou vênula) visível, dentro dos anéis interno e externo, terá o seu diâmetro determinado por densitometria computacional através da média de cinco medidas consecutivas. As medidas serão feitas no segmento vascular mais nítido e sempre o mais distal possível, desde que se respeite o limite dos anéis que delimitam os anéis interno e externo. A razão A-V será estimada para cada par de vasos retinianos.

Para os dois métodos de análise retinográfica a média das razões A-V do olho do indivíduo permitiu o cálculo do índice de estreitamento arterio-venoso. Utilizou-se como ponto de corte para identificar o estreitamento arteriolar o índice inferior a 0,67, ou seja, o diâmetro da arteríola inferior a $\frac{2}{3}$ do diâmetro da vênula.

Os examinadores estavam cegados para os níveis pressóricos e para o diagnóstico de hipertensão no momento da avaliação e interpretação da retinografia.

Avaliação de lesão em outros órgãos alvo:

Os pacientes também foram submetidos a monitorização da pressão arterial de 24 horas (MAPA), detectou-se hipertrofia ventricular esquerda, através da ecocardiografia uni-dimensional e verificou-se a excreção urinária

de albumina (EUA), por método de radioimunoensaio, a partir de amostras do volume total de urina coletada por 24 horas.

Questões éticas

Os pacientes deste estudo fazem parte da coorte de pacientes do Ambulatório de Hipertensão Arterial do HCPA já aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do HCPA.

Termo de consentimento

A oftalmoscopia e a retinografia são exames complementares, suplementares à rotina de investigação do Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estes exames não implicam risco de modificação de variáveis fisiológicas, sociais ou morais.

ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS

A acurácia do exame automatizado da retinografia será avaliada comparativamente ao método tradicional de análise da retinografia, considerado-o padrão de referência. Serão calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo. Considerando-se que as retinografias avaliadas pelos dois métodos são as mesmas também será realizada a determinação do coeficiente kappa. A associação entre estreitamento arteriolar, níveis pressóricos e idade será testada através de regressão linear múltipla. Serão calculadas a variabilidade inter e intra-avaliador em 20% das retinografias digitalizadas, selecionadas aleatoriamente, através do coeficiente de correlação intra-classe. Para as análises estatísticas serão usando os pacotes estatísticos SPSS (versão 10.0.7) e Epidat (versão 2.1).

RESULTADOS E IMPACTOS ESPERADOS

Espera-se que um sistema automatizado de medida de áreas vasculares aumente a velocidade e a reprodutibilidade na determinação da razão arterio-venosa. O desenvolvimento de uma ferramenta de fácil utilização e suficientemente precisa possibilitará seu uso clínico. Assim, esta ferramenta auxiliará na tomada de decisões tanto para a estratificação de risco como para tratamento dos pacientes hipertensos.