

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE COMPUTAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL DO CONHECIMENTO

GUILHERME BARRETO DE OLIVEIRA RIBEIRO

**USO DA TRANSFORMADA DE WAVELET E TÉCNICAS DE APRENDIZADO DE
MÁQUINA PARA CRIAÇÃO DE MODELO COMPUTACIONAL DE AUXÍLIO AO
DIAGNÓSTICO DE CERATOCONE BASEADO EM PARÂMETROS BIOMECÂNICOS
DA CÓRNEA**

Maceió
2015

GUILHERME BARRETO DE OLIVEIRA RIBEIRO

USO DA TRANSFORMADA DE WAVELET E TÉCNICAS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA PARA CRIAÇÃO DE MODELO COMPUTACIONAL DE AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO DE CERATOCONE BASEADO EM PARÂMETROS BIOMECÂNICOS DA CÓRNEA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional do Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), como requisito para obtenção do título de mestre em modelagem computacional do conhecimento.

Orientador: Prof. Dr. Aydano P. Machado

Co-orientador: Prof. Dr. João Marcelo Lyra

Maceió

2015

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Valter dos Santos Andrade

R484u Ribeiro, Guilherme Barreto de Oliveira.
 Usos da transformada de Wavelet e técnicas de aprendizado de máquina para criação de modelo computacional de auxílio ao diagnóstico de ceratocone baseado em parâmetros biomecânicos da córnea / Guilherme Barreto de Oliveira Ribeiro. – 2015.
 74 f. : il.

 Orientador: Aydano Pamponet Machado.

 Coorientador: João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra.

 Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional de Conhecimento) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Computação. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento. Maceió, 2015.

 Bibliografia: f. 68-74.

 1. Córnea. 2. Ceratocone - Diagnóstico. 3. Biomecânica corneal. 4. Diagnóstico por Imagem. 5. Aprendizado do computador. I. Título.

 CDU: 004.9:616-073



Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de Guilherme Barreto de Oliveira Ribeiro, intitulada: “Um modelo computacional de auxílio ao diagnóstico de ceratocone leve baseado em parâmetros biomecânicos da córnea”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas, em 27 de novembro de 2015, às 15h00min, no miniauditório do Instituto de Computação.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Aydano Pamponet Machado

Ufal – Instituto de Computação

Orientador

Prof. Dr. João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra

Uncisal

Coorientador

Prof. Dr. Evandro de Barros Costa

Ufal – Instituto de Computação

Examinador

Prof. Dr. Renato Ambrósio Júnior

Unifesp e Puc-Rio

Examinador

Maceió, novembro de 2015.

Dedico este trabalho

Ao meu pai, meu exemplo de homem,
profissional e amigo em todos os
momentos de minha vida.

À minha mãe, minha fonte de
sensibilidade, amor e perseverança
incondicional.

Aos meus amigos, que olham dentro do
meu sorriso, e conseguem ler minha
essência.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Marcelo Lyra, e ao Dr. Aydano Machado, meus orientadores, por serem meus mestres na profissão e na vida. Vocês são minhas fontes de inspiração por sua perseverança, esforço, competência e humildade. Muito obrigado pelas diversas horas dedicadas ao meu aprendizado e crescimento como profissional e pessoa. Muito obrigado por sempre me mostrar o melhor caminho, por acreditar em minha capacidade e pela paciência durante todos esses anos.

À Dra. Daniela Lyra, muito obrigado por todos os dias me lembrar que a amabilidade, a elegância, a sensibilidade e a competência podem e devem coexistir em nosso dia-a-dia profissional e pessoal. Obrigado pelo companheirismo em nossa jornada multidisciplinar, que apesar de árdua, ficou mais leve com seus sorrisos.

À amiga Luana Paula Araújo, que sempre me ensinou a humildade, a amizade, o esforço e acima de tudo a leveza de alma. Obrigado por sempre torcer e acreditar, e por estar ao meu lado sempre que precisei.

À amiga Edileuza Leão, um exemplo de harmonia entre corpo, alma e coração. Muito obrigado pelos diversos momentos que dedicou não somente para me ensinar, mas principalmente a me permitir estar perto de alguém tão especial e linda.

Ao Prof. Dr. Renato Ambrósio Jr., por sempre me receber de braços abertos em sua casa e consultório. Pelos ensinamentos, pela paciência e por ser fonte inspiradora de dedicação e competência.

Aos pacientes, minha fonte inspiradora para a dedicação e esforço de procurar sempre melhores soluções na medicina.

RESUMO

O presente trabalho objetivou criar modelos computacionais de auxílio ao diagnóstico de ceratocone, utilizando um algoritmo de segmentação de borda, transformadas de wavelet e técnicas de aprendizagem de máquina, baseados em parâmetros biomecânicos da córnea derivados do CorVis ST. Foram incluídos 102 olhos normais, e 73 olhos com ceratocone grau I e II para o treinamento e validação dos modelos criados. Inicialmente foram estudados os 31 parâmetros originais do equipamento, para avaliar seu poder em separar os grupos de controle e pesquisa. Foi então utilizado o algoritmo Canny para segmentação das bordas das imagens selecionadas, para que 400 pontos centrais extraídos dessas imagens pudessem ser processados com as transformadas de wavelet e posteriormente com técnicas de aprendizado de máquina. O melhor resultado foi alcançado utilizando a transformada de Wavelet do tipo Haar e uma Rede Neural Multilayer Perceptron, alcançando a sensibilidade de 84.93%, uma especificidade de 89.22% e uma Area Under de ROC Curve (AUC) de 0.932. Conclui-se que os modelos desenvolvidos podem contribuir para tornar o diagnóstico de ceratocone mais precoce.

Palavras-chave: Córnea. Ceratocone. Biomecânica corneal. Diagnóstico.

ABSTRACT

This study aimed to create computer models to aid the diagnosis of keratoconus using an edge segmentation algorithm, wavelet transforms and machine-learning techniques based on biomechanical parameters of the cornea derived from Corvis ST. 102 normal eyes, and 73 eyes with keratoconus grade I and II for training and validation of the models were included. Initially the 31 original equipment parameters were studied to assess its power in separating the control groups and research group. Then, it was used the Canny algorithm for edges segmentation of the selected images, so that 400 central points of these images could be processed with the wavelet transforms and later with machine learning techniques. The best result was achieved using the Haar wavelet transform and a Multilayer Perceptron Neural Network, reaching the sensitivity of 84.93%, a specificity of 89.22% and an Area Under the ROC Curve (AUC) of 0.932. It concludes that the developed models can help make the diagnosis of early keratoconus.

Keywords: Cornea. Keratoconus. Corneal biomechanics. Diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Camadas da córnea: o epitélio, a membrana de Bowman o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio.....	18
Figura 2 – Ilustração proposta por Maurice et al em 1957 para explicar a organização tridimensional das lamelas de colágeno, responsável pela sua transparência.....	19
Figura 3 – Gráfico demonstrando um comportamento linear e não linear da força em relação à deformação de materiais diferentes.....	22
Figura 4 – Ilustração descrevendo os diferentes fatores que influenciam na biomecânica da córnea e que são responsáveis pelo seu equilíbrio dinâmico. ...	23
Figura 5 – Ilustração demonstrando córneas hipotéticas, para explicar que mesmo em córneas menos rígidas (Vermelho e Amarelo), quando existe o aumento da PIO, a sua rigidez pode ficar maior que a de uma córnea inicialmente mais rígida, mas com PIO menor. (Dois pontos negros).	24
Figura 6 – Teoria de como o aumento da curvatura, gera uma redistribuição na força exercida no ponto mais fino, aumentando a carga relativa deste ponto, contribuindo para um ciclo progressivo de afinamento.	25
Figura 7 – Gráfico derivado do ORA demonstrando as curvas de pressão e de aplanamento da córnea, e os momentos de P1 e P2.....	26
Figura 8 – Sequência de imagens demonstrando a movimentação da córnea, captada por uma câmera Scheimpflug de alta velocidade, e suas fases após a perturbação com o impulso de ar.	29
Figura 9 – Descrição dos parâmetros derivados do CorVis ST.....	29
Figura 10 – Sequência de imagens (de A a G) demonstrando a os passos utilizados pelo algoritmo Canny para a detecção de borda de uma imagem natural.	33
Figura 11 – Ilustração de 4 diferentes tipos de Wavelets, sendo de (a) a (d) respectivamente: Haar, Daubechies, Meyer e Morlet.....	35
Figura 12 – Ilustração de como se comporta a decomposição do sinal após uma transformada de Wavelet, com seus dois componentes: Aproximação (porção de baixa frequência do sinal) e Detalhe (porção de alta frequência do sinal).	36
Figura 13 – Ilustração da árvore de decomposição em uma transformada de Wavelet à esquerda, com seus componentes de aproximação e detalhe, e ao lado direito um sinal original em vermelho e sua respectiva decomposição.	36
Figura 14 – Esquema descritiva dos subtipos de aprendizagem de máquinas e seus exemplos.	38

Figura 15 – Esquematização de um hiperplano de separação entre duas classes de objetos, os azuis e os vermelhos.	40
Figura 16 – Ilustração de “A” (Um neurônio biológico real) comparado com “B” (Um neurônio artificial), além de “C” (Uma sinapse interneuronal) e “D” uma Rede Neural Artificial.	41
Figura 17 – Sequência de quatro imagens sequenciais do CorVis ST como exemplo das 140 imagens sequencias geradas pelo exame.	45
Figura 18 – Exemplos de duas imagens com segmentação de bordas e com a delimitação dos 400 pixels centrais.	46
Figura 19 – Imagem segmentada com um eixo exemplificando que quando mais próximo da parte mais superior da imagem o ponto estará em uma posição mais próxima de 0 e quando mais afastada mais distante.	47
Figura 20 – Sequência de imagens esquemáticas demonstrando como um ponto empírico central, vai mudar sua posição, e seu conseqüente valor durante a movimentação da córnea em todos o exame.	47
Figura 21 – Sequência de imagens esquemáticas demonstrando a plotagem da posição dos pontos da superfície anterior da córnea em sequência desde a primeira imagem do exame (Canto Superior Esquerdo), até a sequência de todas as 140 imagens do exame (Canto Inferior Direito).	48
Figura 22 – Exemplo de uma Matriz de Confusão, e de medidas de avaliação do modelo de classificação oriundas da matriz.	50
Figura 23 – Ilustração de uma curva ROC e o exemplo de dois modelos preditivos empíricos.	51
Figura 24 – Gráficos com as Curvas ROC da MLP (Haar), comparada com o Radius, o melhor parâmetro original do Corvis.	58
Figura 25 – Gráfico demonstrando a influência da paquimetria corneal no modelo de MLP (Haar).	59
Figura 26 – Gráfico demonstrando a influência da Pressão intraocular no modelo de MLP (Haar).	59
Figura 27 – Gráfico demonstrando a separação de grupo de olhos normais (0) do grupo de olhos com ceratocone (1) utilizando o parâmetro Raio de Curvatura da Maior Concavidade.	65
Figura 28 – Gráfico A = Curva ROC do modelo criado com Wavelet Haar e MLP; Gráfico B = Demonstração da capacidade de separação do modelo entre os grupos de estudo e controle.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores extra e intraoculares que determinam a estabilidade biomecânica da córnea	23
Tabela 2 – Classificação de Krumeich da severidade do ceratocone.	44
Tabela 3 – Comparação entre Idade, ECC e PIO entre o Grupo de Ceratocone e o Grupo Controle.....	53
Tabela 4 – Performance dos Parâmetros do Corvis na separação entre olhos normais e com ceratocone grau I e II.	53
Tabela 5 – Resultados dos modelos de classificação para córneas normais e com ceratocone, expressos em Sensibilidade, Especificidade e Area Under de ROC Curve (AUC).....	57
Tabela 6 – Resumo dos trabalhos publicados que avaliam os parâmetros originais do CorVis em olhos normais e com ceratocone.	62

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC – Área abaixo da Curva ROC

CH - Histerese Corneal

CRF - Fator de Resistência Corneal

CXL - Crosslinking

DW – Distribuição de Wigner

ECC – Espessura Central da Córnea

LOX - Enzima Lysyl Oxidase

MLP - Rede Neural Multilayer Perceptron

ORA[®] - Ocular Response Analyser

PIO - Pressão Intraocular

RBF - Rede Neural do tipo Função de Base Radial

ROC - Receiver Operating Characteristics Curve

SVM – Máquinas de Vetor de Suporte

TFDs – Transformadas Tempo-frequência

SUMÁRIO

1	JUSTIFICATIVA TEÓRICA.....	18
1.1	A córnea.....	18
1.2	Ceratocone	19
1.3	Diagnóstico do Ceratocone.....	20
1.4	Biomecânica	21
1.5	Biomecânica Corneal.....	22
1.6	Biomecânica no Ceratocone.....	24
1.7	Biomecânica de Córnea na Prática Clínica	25
1.7.1	Ocular Response Analyser (ORA®)	26
1.7.2	CorVis ST® (CST, Oculus; Wetzlar, Germany)	28
1.8	Segmentação de Imagens.....	30
1.8.1	Algoritmos de Detecção de Borda ou de Limites.....	31
1.8.2	O Algoritmo Canny	32
1.9	Processamento Digital de Sinais.....	33
1.9.1	Transformada de Wavelet	34
1.10	Aprendizagem de Máquina	37
1.10.1	Aprendizagem de Máquina Supervisionado	38
1.10.2	Algoritmos de Aprendizagem Supervisionado	39
1.10.2.1	Máquinas de Vetor de Suporte (SVM).....	40
1.10.2.2	Rede Neural Multilayer Perceptron (MLP).....	41
1.10.2.3	Rede Neural com Função de Ativação de Base Radial (RBF).	41
2	MATERIAL E MÉTODOS	43
2.1	Local do Estudo	43
2.2	Tipo de Estudo.....	43
2.3	Seleção.....	43
2.3.1	Critérios de inclusão	43
2.3.2	Critérios de exclusão	43
2.4	Coleta de Dados	44

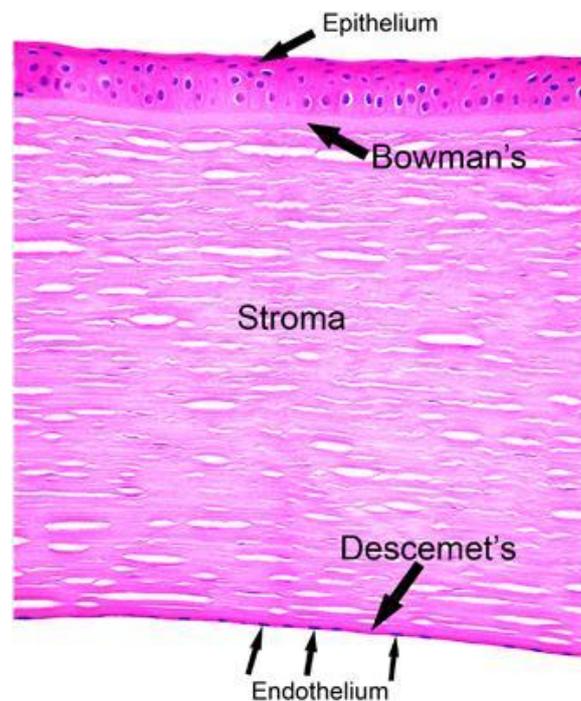
2.4.1	Avaliação Oftalmológica	44
2.4.2	Seleção das Imagens do CorVis	44
2.4.2.1	Pré-processamento das Imagens e Segmentação de Borda com o Algoritmo Canny	45
2.5	Amostra.....	46
2.6	Sequenciamento dos 400 Pixels centrais	47
2.7	Decomposição com Transformada de Wavelet.....	48
2.8	Execução dos Algoritmos de Aprendizagem de Máquina	48
2.9	Validação e Performance dos Modelos de Classificação	49
2.10	Avaliação dos Resultados	49
3	RESULTADOS.....	52
4	DISCUSSÃO	60
5	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS.....	68

1 JUSTIFICATIVA TEÓRICA

1.1 A córnea

A córnea é um tecido conjuntivo avascular e transparente que atua como a principal barreira infecciosa e estrutural do olho. (DELMONT et al 2011). A córnea humana consiste de 5 camadas, sendo 3 celulares (Epitélio, Estroma e Endotélio) e duas camadas de sustentação (Membrana de Bowman e Descemet) (Figura 1) (MEENEY et al 2013).

Figura 1 - Camadas da córnea: o epitélio, a membrana de Bowman o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio.

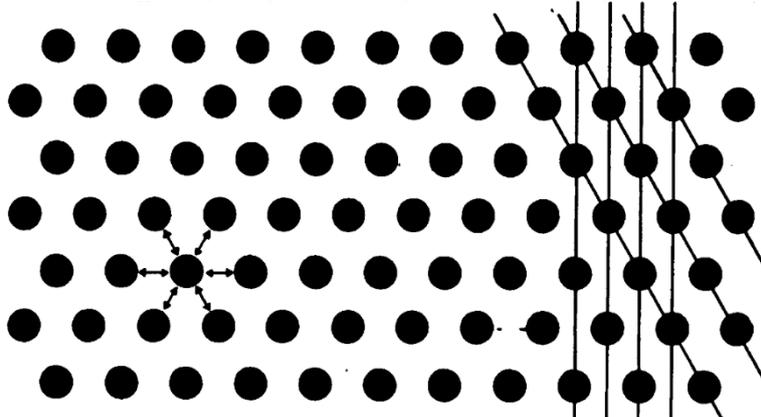


Fonte: MEENEY, 2013.

O estroma corneal é responsável pela integridade estrutural e formato da córnea, e compreende aproximadamente 85% da espessura deste tecido. Esta camada se diferencia de outras estruturas colagenosas pela sua transparência, a qual é um resultado de uma organização delicada na estrutura de suas fibras de colágeno e de sua respectiva matriz extracelular (BOOTE ET AL 2013). Estas fibrilas são formadas principalmente por colágeno tipo I, mas requerem a formação de um heterodímero com o colágeno V para obter seu

diâmetro estreito e único (FINI ET AL 2005). As fibras são alinhadas paralelamente dentro de cada lamela e organizadas em ângulos relativos às fibras das lamelas adjacentes. (MAURICE 1957). (FIGURA 2).

Figura 2 – Ilustração proposta por Maurice et al em 1957 para explicar a organização tridimensional das lamelas de colágeno, responsável pela sua transparência.



Fonte: MAURICE, 1957.

1.2 Ceratocone

A forma e a curvatura da córnea são mantidas por estruturas biomecânicas intrínsecas do estroma corneal, pela pressão intraocular e pelo ambiente externo. A rigidez do estroma corneal anterior em particular parece ser importante para a manutenção da curvatura da córnea (MULLER et al 2001). Algumas doenças corneais afetam esta complexa organização das lamelas de colágeno resultando em mudanças estruturais e biomecânicas deste tecido. O ceratocone, distrofia corneal primária não inflamatória, gera perda e compactação gradual das fibrilas de colágeno com diminuição consequente no número de lamelas, desencadeando um afinamento progressivo e protrusão cônica da córnea. (RABINOWITZ 1998). Como consequência, tem-se uma indução de astigmatismo irregular além de aberrações de baixa a alta ordem, com consequente redução da acuidade e qualidade visual (FERRARA ET AL 2009; MOREIRA ET AL 2002; ERTAN ET AL 2007).

Em seus estágios iniciais, o uso de óculos ou de lentes de contato rígidas gás-permeáveis pode fornecer resultados visuais adequados. Nos casos de intolerância ao uso de lentes de contato ou visão insatisfatória com o

uso das mesmas, uma opção cirúrgica ao tratamento do ceratocone seria o implante de anéis corneanos intraestromais. Nas últimas décadas, este tipo de implante vem sendo muito utilizado por se tratar de um procedimento seguro e efetivo, além não invasivo, ajustável e completamente reversível (CHAN ET AL 2002; POKROY ET AL 2006; SIGANOS ET AL 2003; SHABAYEK ET AL 2007). Outra opção em casos leves e moderados que apresentam progressão documentada é o Crosslinking (CXL). Este procedimento utiliza o princípio da sensibilização da riboflavina através radiação UV-A. Esta sensibilização aumenta a quantidade de ligações entre as fibras colágenas, com consequente modificação da biomecânica da córnea e estabilização da doença (SORKIN et al 2014).

Porém, em fases mais avançadas do ceratocone, uma acuidade visual aceitável pode não ser alcançada requerendo ações mais invasivas, como o transplante de córnea. (FERRARA ET AL 2003; KUBALOGLU ET AL 2011). Ainda que bons resultados sejam alcançados com o transplante, diversas complicações estão associadas ao procedimento (ING ET AL 1998; WATSON ET AL 2006).

1.3 Diagnóstico do Ceratocone

Percebe-se que o diagnóstico precoce do ceratocone permite uma maior quantidade de procedimentos além de prevenir a necessidade de procedimentos cirúrgicos com maior índice de complicações. Desta forma, estudos que buscam diagnósticos cada vez mais precoces para ceratocone ainda é motivo de muita pesquisa no meio científico.

A ceratoscopia computadorizada baseada nos discos de plácido foi o primeiro equipamento de screening para ceratocone clinicamente reproduzível. Nos anos 90, Maeda e colaboradores publicaram uma série de artigos sobre métodos automáticos de detecção de ceratocone baseado em parâmetros topográficos. Modelos estes com a finalidade de facilitar o diagnóstico, além de fazê-lo de forma mais precoce. (MAEDA ET AL 1994; MAEDA ET AL 1995).

Atualmente, a maioria das opções diagnósticas está baseada em uma ou algumas das seguintes alterações corneais: aumento da curvatura anterior

e/ou posterior, afinamento corneal focal, afinamento epitelial focal e instabilidade biomecânica. (GALLETI ET AL, 2015). Pesquisas mais recentes buscam ainda avaliar o conteúdo metabólico da lágrima como marcador biológico indireto do ceratocone. (KARAMICHOS ET AL, 2015). Mas como nenhum desses métodos apresenta sensibilidade e especificidade absoluta, especialmente quando lidamos com casos subclínicos (olhos com exame biomicroscópico e topográfico normais que desenvolvem o ceratocone com o passar do tempo), percebe-se que ainda é necessário melhorar os modelos diagnósticos atuais.

1.4 Biomecânica

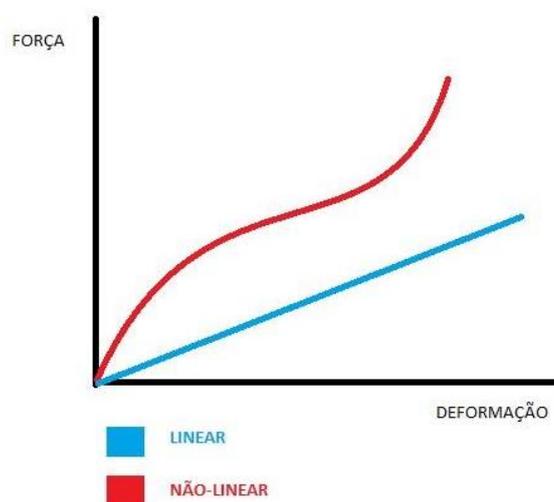
Uma das áreas de pesquisa que mais tem evoluído nos últimos tempos no diagnóstico de ceratocone é a Biomecânica de Córnea. Biomecânica, como área da ciência, é comumente definida como a “mecânica aplicada à biologia”. (HATZE H, 1974). Devido à variedade e complexidade dos materiais e estruturas biológicas, a biomecânica é melhor definida como: o desenvolvimento, a extensão e a aplicação da mecânica para o melhor entendimento da fisiologia e fisiopatologia, e, conseqüentemente, para um melhor diagnóstico e tratamento das enfermidades (HUMPHREY JD, 2003).

Diversos termos biomecânicos ajudam a caracterizar o funcionamento de materiais biológicos. Elasticidade, por exemplo, é a habilidade que uma substância possui de deformar e retornar ao seu estado inicial após a aplicação de uma força externa. Materiais viscosos, por outro lado tendem a fluir quando uma força externa é aplicada, além de não retornarem ao seu estado natural quando a força é suspensa. Materiais viscoelásticos apresentam tanto elasticidade quanto viscosidade, resultando em dissipação de energia quando a força é aplicada. Essa perda de energia que ocorre neste tipo de material é denominada “Histerese”.

O Módulo de Young, também denominado Modulo Elástico é a medida quantitativa da rigidez de um material elástico. Ele é dado pela relação entre a Tensão exercida sobre um material, com a Deformação sofrido pelo mesmo secundário a força exercida. Para diversos materiais o módulo elástico é

constante quando submetido a diferentes tensões, ou seja, apresentam uma proporção linear entre força e deformidade. Entretanto existem materiais que apresentam comportamento não-linear. Normalmente são materiais compostos, ou seja, formados por constituintes diferentes com propriedades físicas e químicas díspares, que quando combinadas, produzem um material com características diferentes dos constituintes individuais. (Figura 3). A córnea é um tecido composto, e apresenta característica viscoelástica. Desta forma, quando sob força externa apresenta um comportamento não-linear (DUPPS ET AL, 2006).

Figura 3 – Gráfico demonstrando um comportamento linear e não linear da força em relação à deformação de materiais diferentes.



Fonte: Do autor, 2015.

1.5 Biomecânica Corneal

O conhecimento da estruturação microscópica e macroscópica da córnea permite uma melhor compreensão de suas propriedades biomecânicas. Como já foi dito anteriormente, a córnea possui 5 camadas, sendo que 90% da sua espessura corresponde ao estroma corneal. Esta camada é o principal responsável pela força e transparência da córnea. O estroma é formado por 250 a 400 lamelas de colágeno, sendo que no terço anterior (mais superficial) as lamelas são mais compactadas, quando comparadas com os dois terços

mais profundos. (MAURICE ET AL, 1957; KOMAI ET AL 1991). Esta forma especial combinada com a geometria em forma de cúpula da córnea, converte a pressão exercida pela pressão intraocular (PIO) em uma força tangencial absorvida pelas lamelas do estroma.

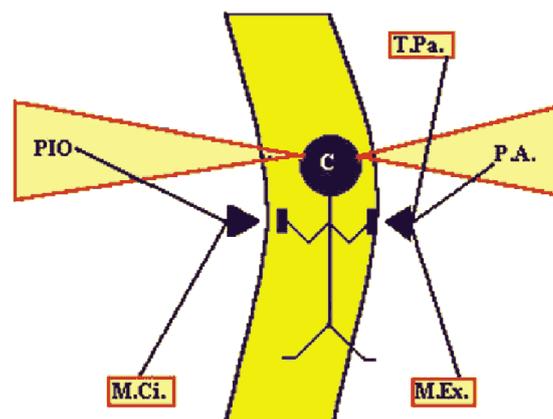
Existem diversos fatores que determinam a estabilidade biomecânica da córnea. Eles podem ser divididos em fatores extra e intraoculares. (Tabela 1). Esses fatores juntos são responsáveis pelo equilíbrio dinâmico da biomecânica da córnea. (Figura 4).

Tabela 1 – Fatores extra e intraoculares que determinam a estabilidade biomecânica da córnea.

Fatores Extraoculares	Pressão Intraocular (PIO)
	Pressão Atmosférica (P.A.)
	Pressão exercida pelas Pálpebras (T.P.A)
	Pressão exercida pelos Músculos Extraoculares (M.Ex.)
	Pressão exercida pelo Músculo Ciliar (M.Ci.)
Fatores Intraoculares	Espessura da Córnea
	Densidade e Padrão de entrelaçamento das fibras colágenas

Fonte: Do autor, 2015.

Figura 4 – Ilustração descrevendo os diferentes fatores que influenciam na biomecânica da córnea e que são responsáveis pelo seu equilíbrio dinâmico.



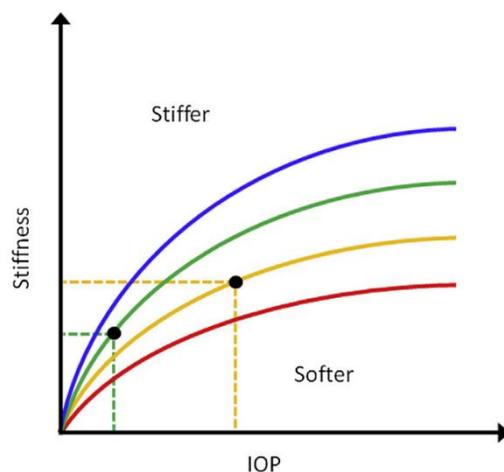
Fonte: TORRES ET AL, 2005.

Dentre os fatores intraoculares o mais importante é a pressão intraocular (PIO), pois esta exerce uma força sobre a superfície interna da córnea. O fator menos relevante é a pressão atmosférica (TORRES ET AL, 2005). Já foi

demonstrado que o aumento da pressão intraocular interfere diretamente na rigidez e conseqüentemente na medida biomecânica da córnea (Figura 5). Desta forma, o estudo da biomecânica da córnea deve sempre levar em consideração o valor da PIO e sua variação, para que os valores biomecânicos possam ser confiáveis, reproduzíveis e comparáveis, já que a PIO é variável inter e intrapessoal.

Um outro fator muito importante na biomecânica corneal é a idade. A córnea demonstra um aumento da sua rigidez com o envelhecimento. Característica atribuída ao aumento do crosslinking natural entre suas fibras colágenas. (ELSHEIKH, ET AL, 2007; KAMIYA ET AL, 2009).

Figura 5 – Ilustração demonstrando córneas hipotéticas, para explicar que mesmo em córneas menos rígidas (Vermelho e Amarelo), quando existe o aumento da PIO, a sua rigidez pode ficar maior que a de uma córnea inicialmente mais rígida, mas com PIO menor. (Dois pontos negros).



Fonte: ROBERTS C., 2014.

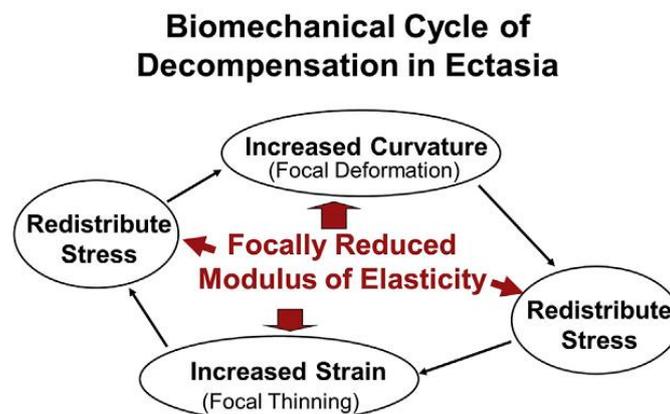
1.6 Biomecânica no Ceratocone

No ceratocone, especificamente, parece existir uma desorganização na orientação das fibras colágenas no estroma corneal, contribuindo para a instabilidade biomecânica. (DAXER ET AL, 1997). Acredita-se que existe também uma perda do equilíbrio entre a produção de colágeno e a sua quebra. (BUREAU ET AL 1993). Tanto a concentração quanto a atividade da enzima lysyl oxidase (LOX), responsável pelo crosslinking natural, estão diminuídos no

ceratocone (DUDAKOVA ET AL, 2012). Biomecanicamente, a córnea com ceratocone apresenta uma redução significativa em sua dureza ou resistência.

O ponto de máximo estresse é o centro do cone, mais especificamente no ponto de maior afinamento, pois neste ponto a PIO exerce força maior, já que por possuir menos tecido e existir diminuição do módulo elástico, a córnea apresenta menos resistência, gerando um ciclo vicioso de progressão do afinamento neste local. (Figura 7).

Figura 6 – Teoria de como o aumento da curvatura, gera uma redistribuição na força exercida no ponto mais fino, aumentando a carga relativa deste ponto, contribuindo para um ciclo progressivo de afinamento.



Fonte: ROBERTS ET AL., 2014.

1.7 Biomecânica de Córnea na Prática Clínica

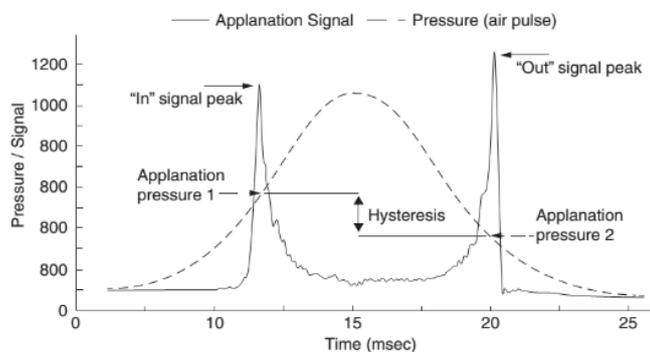
Na última década houve um aumento na tentativa de caracterizar as propriedades biomecânicas da córnea na prática clínica. Entretanto, ainda existem poucos os equipamentos desenvolvidos e testados para esta avaliação e com potencial de aplicabilidade clínica. Dois equipamentos estão atualmente disponíveis para avaliação biomecânica da córnea: o Ocular Response Analyser (ORA®, Reichert, Buffalo, New York, USA), que é baseado em uma tonometria bidirecional de aplanção, e o CorVis ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), que é baseado na deformação corneal avaliada através de uma câmera Sheimpflug de alta velocidade. Existem ainda outras tecnologias com potencial clínico que ainda estão em fase de teste, como a

Elastografia Ultrassônica, Microscopia de Brillouin e a Ultrassonografia de Alta Frequência.

1.7.1 Ocular Response Analyser (ORA®)

O ORA foi o primeiro equipamento clinicamente disponível para avaliação das propriedades biomecânicas da córnea. A base de seu funcionamento é a avaliação do comportamento da córnea durante um processo de aplanamento bidirecional da córnea induzido por um jato de ar. Especificamente, o equipamento direciona um jato de ar no centro da córnea, fazendo com que a mesma se mova para dentro, causando um momento de aplanamento (P1) (Figura 7). Milissegundos depois do primeiro aplanamento, por inércia, a córnea continua seu movimento para dentro, passando por um estado de concavidade, e então ao retornar ao seu estado natural, convexa, passa por um segundo momento de aplanamento (P2). (Figura 7).

Figura 7 – Gráfico derivado do ORA demonstrando as curvas de pressão e de aplanamento da córnea, e os momentos de P1 e P2.



Fonte: PIÑERO ET AL, 2015.

O sistema monitora o processo completo através de luz infravermelha, o qual computa os valores de P1 e P2 e os utiliza para criar os parâmetros biomecânicos do equipamento. Esses dois valores de pressão, não são iguais, pois como a córnea apresenta comportamento viscoelástico, existe uma perda de energia em sua movimentação, gerando uma diferença entre os dois valores. Esta diferença é fisicamente denominada Histerese. Neste caso específico, Histerese Corneal.

Uma especificidade do ORA, é que a pressão máxima aplicada sobre a córnea, não é constante, variando de acordo com a resposta de cada córnea. Além de que os valores de P1 e P2 são dependentes da PIO e das características estruturais variáveis de cada olho (LUCE DA, 2005). Na primeira versão do equipamento dois parâmetros biomecânicos foram disponibilizados: Histerese Corneal (CH) e o Fator de Resistência Corneal (CRF). O CH é matematicamente a diferença em P1 e P2. Já o CRF é derivado da fórmula $P1 - kP2$, sendo k uma constante da fábrica. Foi sugerido inicialmente que a Histerese Corneal estava diretamente associada com o módulo elástico da córnea, ou seja, quanto mais rígida, maior a CH. Entretanto, pesquisas provaram que não existia nenhuma relação entre os dois fatores, demonstrando que o CH não tem relação direta com a dureza ou fragilidade corneal (GLASS ET AL, 2008).

Em córneas normais, a Histerese Corneal apresenta uma média entre 9.3 ± 1.4 e 11.4 ± 1.5 mmHg, e o Fator de Resistência Corneal entre 9.2 ± 1.4 e 11.9 ± 1.5 mmHg. (PIÑERO ET AL, 2014). No ceratocone, diversos estudos demonstraram valores significativamente baixos para CH e CRF (GALLETTI ET AL, 2012; TOUBOUL ET AL 2011). Apesar disso, estudos demonstraram que o CH e o CRF são parâmetros fracos para diferenciação entre ceratocone e córneas normais. FONTES ET AL 2010 encontraram uma sensibilidade de 87%, uma especificidade de 65% e uma acurácia de 74.83% para o CH, e uma sensibilidade de 90.5%, especificidade de 66% e uma acurácia de 76.97% para o CRF. (FONTES ET AL, 2010). Resultados semelhantes foram encontrados pelo mesmo autor, quando comparadas córneas finas com ceratocone (FONTES ET AL 2011).

Pesquisas mais recentes estão avaliando parâmetros derivados das curvas de aplanamento e pressão do ORA. TOUBOUL ET AL estudaram 12 parâmetros do ORA incluindo CH e CRF, e outros 10 derivados da curva. No estudo deles o melhor resultado foi alcançado pelo TPmax (tempo no qual a máxima pressão ocorreu), com a sensibilidade de 74.8% e a especificidade de 76.3%. MIKIELWICZ ET AL por sua vez avaliou os parâmetros derivados da curvas e 3 novos parâmetros temporais criados pelo autor. Ele encontrou 12 parâmetros considerados bons classificadores (Área abaixo da curva ROC

acima de 0.90), sendo que o CH e CRF estavam no grupo, apesar de diversas outras publicações terem demonstrado que ambos os parâmetros são fracos para diferenciar ceratocone de córneas normais. Ventura e colaboradores, também utilizando curvas ROC, estudaram os 41 parâmetros isolados do ORA e todos eles combinados. Eles encontraram somente 4 parâmetros com curva ROC acima de 0.90 que foram o p1area, p1area1, p2area1 e p2area, o qual dentre os quatro apresentou a maior área abaixo da curva (AUC) no valor de 0.931. Quando todos os parâmetros foram agrupados a AUC subiu para 0.978, demonstrando a importância da associação de parâmetros na avaliação biomecânica da córnea.

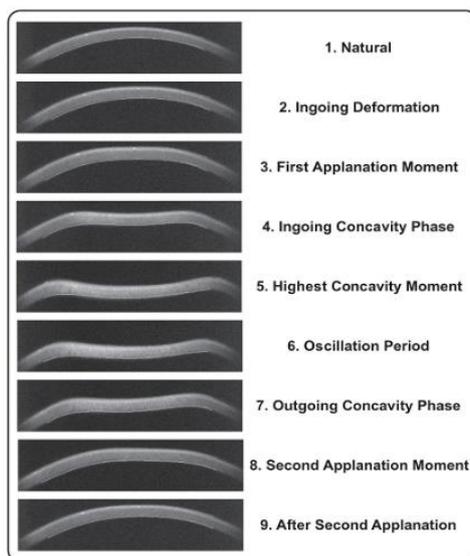
1.7.2 CorVis ST® (CST, Oculus; Wetzlar, Germany)

Este equipamento é um tonômetro de não contato que permite avaliar a reação da córnea após ser perturbada por um impulso de ar. (Figura 8). Para tanto, é utilizada uma câmera Scheimpflug de alta velocidade (4.330 quadros por segundo), a qual grava a movimentação da córnea, nos 8mm centrais da mesma. A avaliação de sua movimentação gera 3 gráficos que descrevem a amplitude de deformação da córnea, o comprimento do aplanamento e a velocidade da córnea durante o exame. Diferentemente do ORA, o CorVis emite um jato de ar milimetrado com um perfil fixo, além de uma pressão máxima de ar constante em todos os exames. (VELLARA ET AL, 2015).

Baseado nas imagens da câmera Scheimpflug e nos gráficos, são derivados outros 10 parâmetros (Figura 9), além da PIO e paquimetria central da córnea. Valbon e colaboradores estudaram os valores dos parâmetros do CorVis em pacientes com córneas normais. Eles demonstraram que dos 10 parâmetros, 7 apresentam correlação direta com a paquimetria corneal. (VALBON ET AL 2014). O mesmo autor avaliou a influência da idade nos parâmetros biomecânicos derivados do CorVis em córneas normais. Ele avaliou uma população com idade média de 27.50 ± 6.30 anos, e encontrou que somente o parâmetro Tempo da Máxima Concavidade tinha relação com a idade. (VALBON ET AL, 2013). Lanza e colaboradores estudaram a correlação dos parâmetros com CorVis com a paquimetria central e a curvatura corneal

anterior, e encontraram que que curvatura poderia ter mais influência na deformação corneal, do que a própria paquimetria central. (Lanza et al, 2014)

Figura 8 – Sequência de imagens demonstrando a movimentação da córnea, captada por uma câmera Scheimpflug de alta velocidade, e suas fases após a perturbação com o impulso de ar.



Fonte: AMBRÓSIO ET AL, 2013.

Figura 9 – Descrição dos parâmetros derivados do CorVis ST.

	Parameter and Abbreviation	Description
<p>First Applanation (A1)</p>	First applanation time (A1T)	Time taken for cornea to reach first applanation
	First applanation length (A1L)	Total length of flattened portion at first applanation
	Velocity inwards (V_{IN})	Velocity of inward motion at first applanation
<p>Highest Concavity (HC)</p>	Deformation amplitude (DA)	Displacement from original position at highest concavity
	Radius of curvature (RoC)	Radius of curvature at highest concavity
	Peak Distance (PD)	Distance between the peaks at highest concavity
<p>Second Applanation (A2)</p>	Second applanation time (A2T)	Time taken for cornea to reach second applanation
	Second applanation length (A2L)	Total length of flattened portion at second applanation
	Velocity outwards (V_{OUT})	Velocity of outward motion at second applanation

Fonte: VELLARA ET AL, 2015.

Ye, Cong, e colaboradores estudaram os parâmetros do CorVis em paciente normais e em córneas com ceratocone, com a idade, PIO e a

paquimetria central pareadas em ambos os grupos. Eles encontraram que dos 7 parâmetros biomecânicos do CorVis estudados, somente a Amplitude de Deformação (DA) e o Raio de Curvatura Corneal, eram estatisticamente diferentes entre olhos normais e com ceratocone. (YE, CONG ET AL 2015).

Bak-Nielsen e colaboradores, por sua vez, estudaram a capacidade de diagnóstico dos parâmetros do CorVis para córneas com ceratocone, mas não especificou os estágios da doença incluídos na pesquisa. O melhor resultado deles foi com uma Área Abaixo da Curva ROC (AUC) de 0.942 para a Amplitude de Deflexão (BAK-NIELSEN, ET AL 2014).

Outro grupo de pesquisadores, encontrou uma AUC de 0.77 para a Amplitude de Deformação, além de demonstrar a relação direta entre este parâmetro e a pressão intraocular e a espessura central da córnea. (ALI ET AL, 2014).

Tian e colaboradores, avaliaram a sensibilidade e a especificidade através da área abaixo da curva ROC (AUC) da Amplitude de Deformação, encontrando um valor de 0.882 para este parâmetro. Apesar disso, os próprios autores referiram uma grande sobreposição de valores entre os olhos normais e com ceratocone, o que diminui o poder de separação deste parâmetro (TIAN ET AL, 2014). O mesmo autor em outra publicação sugeriu novos parâmetros para o CorVis, além de estudar os parâmetros originais do exame. O parâmetro que melhor separou córneas normais, de córneas com ceratocone foi a Velocidade Máxima de Entrada ($V_{in, max}$), com uma AUC de 0.79, uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 75%. (TIAN ET AL, 2014*).

1.8 Segmentação de Imagens

A segmentação de imagens, também chamada de processamento de imagens é um processo no qual uma imagem é dividida em regiões de acordo com suas características, como cor, presença de objetos ou formas. Essas regiões são, nada mais, que um conjunto de pixels que possuem um significado importante para o usuário. Como resultado de uma segmentação, observa-se uma nova imagem na qual somente os pontos escolhidos estão evidenciados. (Spirkovsk L., 1993). Entretanto, a segmentação é um tipo de

abordagem que demanda tanto a intervenção de experts humanos como soluções computacionais específicas para cada de tipo de imagem, devido à complexidade de informações presentes dentro de um conjunto de pixels e do problema que se deseja alcançar.

Desta forma a escolha de uma técnica em particular vai depender da natureza do problema, das características das imagens disponíveis, e em quais objetos deseja-se extrair dessas imagens. De forma geral, os algoritmos de segmentação de imagens monocromáticas estão baseados em uma de duas categorias básicas relacionadas às propriedades dos valores de intensidade: descontinuidade e similaridade. Na primeira categoria, o pressuposto é que as fronteiras das regiões são suficientemente diferentes entre si em relação ao fundo da imagem, para permitir a detecção de limite com base nas descontinuidades locais em intensidade. Ou seja, ele vai detectar mudanças abruptas de intensidade de cor de uma região para outra da imagem. A segmentação de bordas é a principal abordagem usada nessa categoria, e um dos principais algoritmos utilizados é o Canny. Já na segunda categoria, a similaridade, está baseada na divisão de uma imagem em regiões que sejam semelhantes de acordo com um conjunto de critérios predefinido. A segmentação baseada em região é um exemplo desse tipo de abordagem, na qual o crescimento de região e a limiarização são exemplos de algoritmos. (PAL ET AL, 1993).

1.8.1 Algoritmos de Detecção de Borda ou de Limites

Os algoritmos de detecção de borda usam o conceito base de descontinuidade para procurar por mudanças abruptas na intensidade da cor. Desta forma estes algoritmos produzem imagens binárias contendo somente os limites ou bordas e seu fundo como saída do algoritmo (THAKARE P, 2011).

A função dos algoritmos de detecção de borda, em geral, é reduzir significativamente a quantidade de informação em uma imagem, enquanto preserva as propriedades estruturais que serão usadas no processamento de imagens. Existem diversos algoritmos desse tipo, mas será discutido um em particular desenvolvido pelo John F. Canny em 1986. (CANNY J, 1986).

Apesar de ser um algoritmo antigo, ele se tornou um dos melhores métodos para detecção de borda e ainda é muito utilizado em pesquisa. Em um artigo recente, Saif e colaboradores testaram três algoritmos de detecção de borda tanto para imagens naturais, como para imagens médicas. Eles encontraram que o algoritmo Canny apresentava melhores resultados em imagens médicas, quando comparado com os demais. (SAIF ET AL, 2015).

1.8.2 O Algoritmo Canny

O Canny é considerado como um dos melhores algoritmos detectores de borda da atualidade, pois ele garante uma boa redução de ruído, e ao mesmo tempo detecta ponto de borda verdadeiros com o mínimo de erro. (GONZALES ET AL, 2010). O Canny foi otimizado em relação aos outros algoritmos pois se baseia em três objetivos básicos:

- 1 – Baixa taxa de erro: Todas as bordas deverão ser encontradas e não deve haver respostas espúrias. Ou seja, as bordas detectadas devem ser o mais próximo das bordas verdadeiras.
- 2 – Os pontos de borda devem estar bem localizados: As bordas detectadas devem ser o mais próximo possível das bordas verdadeiras. Ou seja, a distância entre um ponto marcado como borda e o centro da borda verdadeira deve ser mínima.
- 3 – Resposta de um único ponto de borda: O detector deve retornar apenas um ponto de cada ponte de borda verdadeiro. Ou seja, o número de máximos locais em torno da borda verdadeira deve ser mínimo.

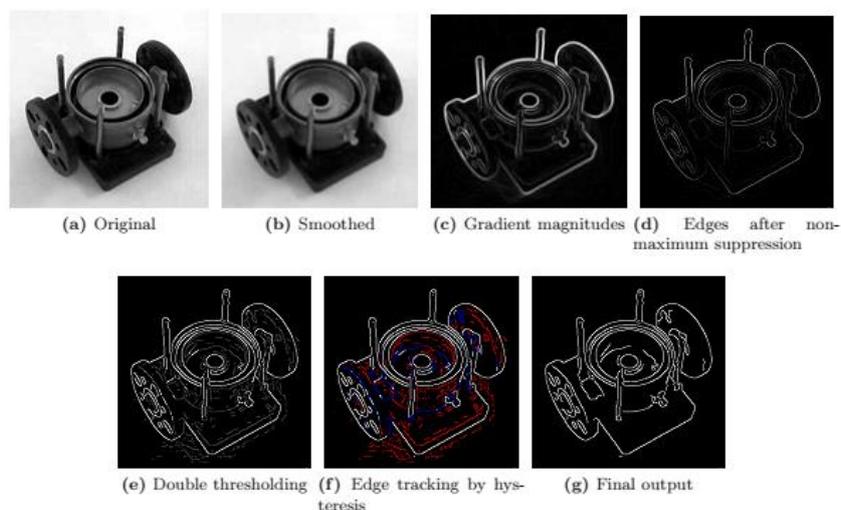
O algoritmo de detecção de bordas Canny apresenta cinco etapas básicas descritas textualmente abaixo, e exemplificadas na Figura 10.

- 1 – Smoothing: Suavizar a imagem de entrada com filtro gaussiano.
- 2 – Cálculo dos Gradientes: Calcular a magnitude do gradiente e os ângulos das imagens.
- 3 – Aplicar a supressão não máxima na imagem da magnitude do gradiente: somente locais com máximo de gradiente devem ser marcados como borda. Os demais serão suprimidos.

4 – Dupla Limiarização: Desta forma bordas em potencial podem ser detectados já que não existirá somente um ponto estático de corte do gradiente, havendo um valor máximo e um mínimo no qual os pontos podem estar.

5 – Detecção de Borda pela Histerese de Gradiente: bordas finais são determinadas pela supressão de bordas que não estão conectadas diretamente com uma borda de forte gradiente.

Figura 10 – Sequência de imagens (de A a G) demonstrando a os passos utilizados pelo algoritmo Canny para a detecção de borda de uma imagem natural.



Fonte: GONZALES ET AL, 2010.

1.9 Processamento Digital de Sinais.

O processamento de sinais consiste na análise e modificação de sinais utilizando algoritmos para extrair informações dos mesmos e/ou torná-los mais apropriados para alguma aplicação específica. Este processamento pode ser feito de forma analógica ou digital.

O processamento digital de sinais utiliza sinais do mundo real, como voz, áudio, vídeo, temperatura ou pressão, por exemplo, que foram digitalizados, podendo então manipula-los digitalmente.

Os sinais podem apresentar um comportamento regular, ou seja, sua frequência ou amplitude não se modificam com o tempo. Denomina-se este

sinal então como estacionário. Para este tipo de sinal a Transformada de Fourier pode ser utilizada como ferramenta para o estudo das características espectrais do sinal no domínio da frequência. Já em situações mais complexas, quando os sinais não apresentam características estacionárias, ou seja, com frequências e amplitudes variáveis com o tempo, o mais adequado para sua avaliação seriam as transformas tempo-frequência (TFDs).

A distribuição de Wigner (DW) é uma das ferramentas de TFDs. Ela possui a vantagem de apresentar uma boa resolução do plano tempo-frequência, porém apresenta a desvantagem de incorporar termos de interferência quando os sinais com mais de um componente espectral são analisados. Outra distribuição bastante utilizada é a Transformada de Fourier de Curta Duração. Esta técnica consiste na divisão do sinal não-estacionário em intervalos pequenos o suficiente para que se possa assumir estacionariedade em cada um deles. Entretanto, a sua limitação diz respeito à largura da janela, cujo valor é constante para todos os intervalos de tempo, podendo gerar pouca resolução no domínio do tempo. (COHEN L, 1995).

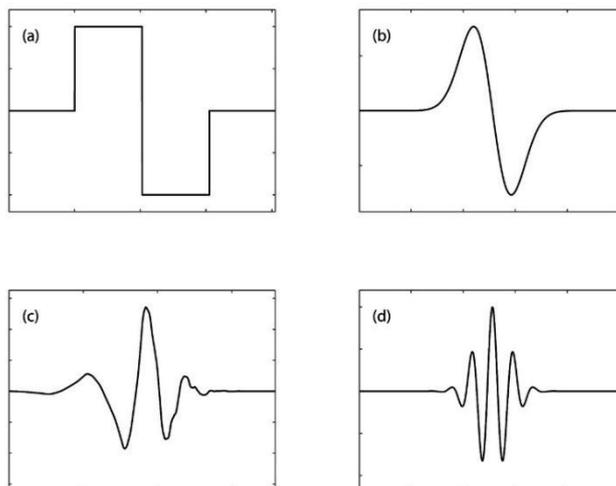
Para se resolver o problema de resolução fixa da Transformada de Fourier de Curta Duração pode-se utilizar uma transformada que seja independente da escala, ou seja, que apresente a característica de multiresolução. Esta transformada é conhecida como Transformada de Wavelet (WT), e possibilita que um sinal seja analisado com boa resolução no tempo ou frequência, independentemente do tamanho do sinal. (MESQUITA ET AL 2012).

1.9.1 Transformada de Wavelet

A transformada de wavelet é uma técnica que utiliza escalas variáveis. A análise de wavelets permite o uso de uma escala menor quando se deseja maior resolução da informação contida no sinal em alta frequência, e uma escala maior quando se deseja maior resolução da informação contida no sinal em baixa frequência. As grandezas frequência e escala são inversamente relacionadas, isto é, uma escala menor implica uma alta frequência e vice-versa. (Satish L, 1988).

A Transformada de Wavelet consiste em encontrar uma família de funções chamadas de wavelets filhas, a partir de operações de dilatação e translação da wavelet mãe. Existem muitos tipos de Wavelets que podem ser usadas como wavelet mãe, são elas, Wavelet de Haar, Wavelet de Meyer, Wavelet de Coiflet, Wavelet de Morlet, Wavelet de Daubechies. (Figura 11).

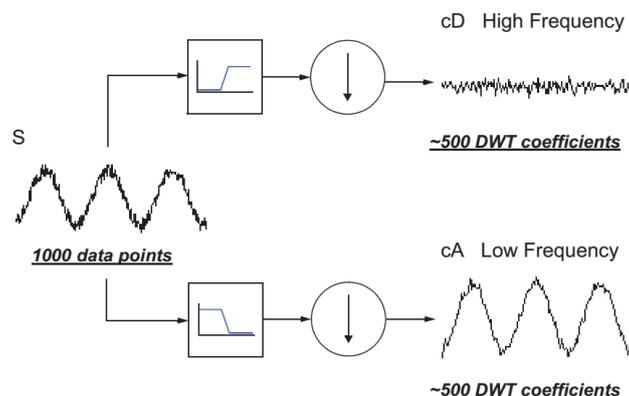
Figura 11 – Ilustração de 4 diferentes tipos de Wavelets, sendo de (a) a (d) respectivamente: Haar, Daubechies, Meyer e Morlet.



Fonte: CASTELANO C, 2006.

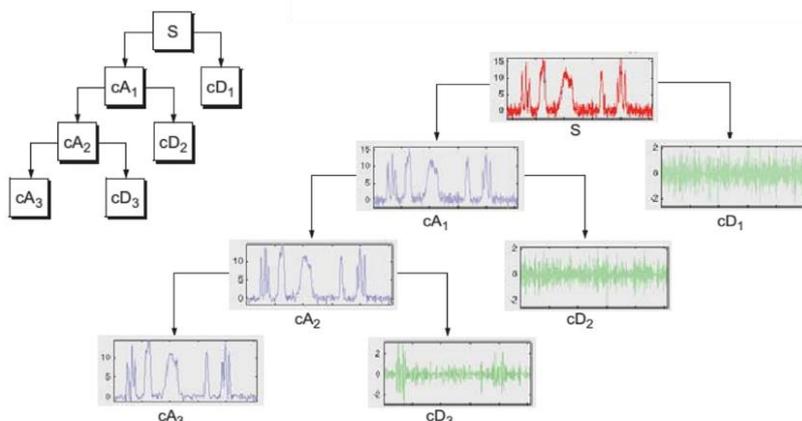
No processo de decomposição dos sinais através da Wavelet, dois coeficientes são gerados: aproximação (A), que são os componentes de baixa frequência do sinal (Low-Pass) e detalhe (D), que são os componentes de alta frequência do sinal (High-Pass), conforme ilustrado na figura 12. Em cada decomposição o componente de baixa frequência (aproximação) é descartado e somente a porção de alta frequência (detalhe) é mantida. Desta forma são realizadas decomposições sequenciais até que o sinal tenha o mínimo de ruído e o máximo de representação de seu aspecto inicial. (Figura 13).

Figura 12 – Ilustração de como se comporta a decomposição do sinal após uma transformada de Wavelet, com seus dois componentes: Aproximação (porção de baixa frequência do sinal) e Detalhe (porção de alta frequência do sinal).



Fonte: MISITI ET AL, 2015.

Figura 13 – Ilustração da árvore de decomposição em uma transformada de Wavelet à esquerda, com seus componentes de aproximação e detalhe, e ao lado direito um sinal original em vermelho e sua respectiva decomposição.



Fonte: MISITI ET AL, 2015.

A transformada de Wavelet é muito utilizada para a compressão de sinais, ou seja, para reduzir a quantidade de informações existentes em um sinal, resultando em um sinal com menos ruídos. O processo de compressão de sinais utilizando Wavelet é baseado no descarte dos coeficientes de detalhes (altas frequências), mantendo como resultado apenas a sequência de coeficientes de aproximação (baixas frequências). A ideia por trás desse método é que a informação de um sinal se concentra principalmente nos componentes de baixa frequência enquanto os componentes de alta frequência

geralmente são devidos à ruído ou possuem informação irrelevante. (MISITI ET AL, 2015)

Esse processo pode ser realizado sucessivamente, ou seja, a sequência de coeficientes de aproximação pode ser decomposta diversas vezes e os coeficientes de detalhes descartados. O processo pode ser repetido enquanto os resultados das aproximações contiverem informação suficiente para a aplicação onde serão empregados. Na maioria dos sinais as informações de baixa frequência contêm a parte mais significativa da informação, pois essas compõem a identidade do sinal. Informações de alta frequência são nuances, modulações e ruído. Dessa forma, o uso de DWT na compressão de sinais é conveniente para reduzir a quantidade de dados dos sinais sem comprometer a essência da informação que esses carregam. (Figura 12).

1.10 Aprendizagem de Máquina

A aprendizagem de máquina é um dos diversos setores da Inteligência Artificial, área da computação que tem o objetivo de desenvolver sistemas computacionais que representem o modelo de funcionamento e que manifestem o comportamento intelectual do ser humano na realização de uma determinada atividade. (BITTENCOURT et al 1997).

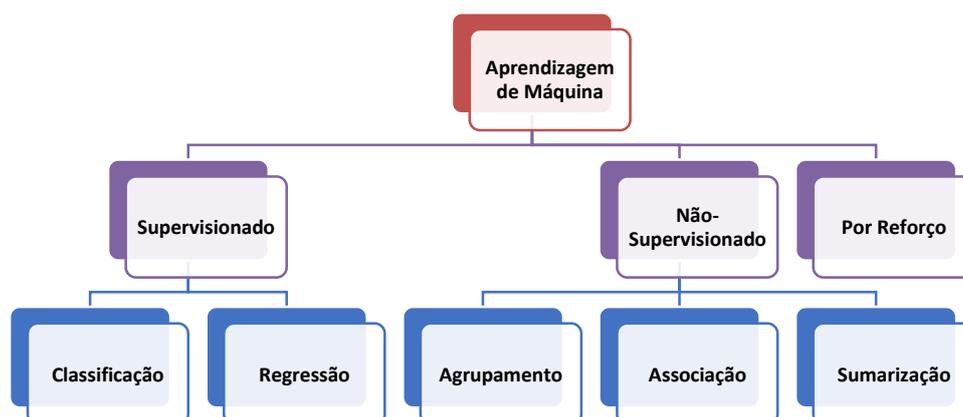
A aprendizagem de máquina pode ser dividida em duas grandes áreas: aprendizagem por descoberta ou por generalização. O primeiro tipo é uma forma restrita de aprendizagem em que uma entidade adquire conhecimento, sem o auxílio de alguém que já o possua. O segundo tipo, a aprendizagem por generalização pode ser ainda dividida em aprendizagem Dedutiva e Indutiva. A Aprendizagem Dedutiva consiste no aprendizado de novas informações, que são consequências válidas de algo já conhecido. Já a Indutiva funciona pela inferência indutiva de fatos providos do ambiente. Este último tipo de aprendizagem é um dos mais utilizados, por ser capaz de indutivamente criar novos conhecimento.

A aprendizagem de máquina pode ainda ser ainda dividida em: Aprendizagem Supervisionada, Não-supervisionada e por Reforço. (Figura 14) A aprendizagem supervisionada tem por objetivo inferir conhecimento de

exemplos com saída ou resposta pré-determinadas, ou seja, exemplo que já estão rotulados e mostrados à máquina. Se as classes possuírem valores discretos, o problema é dito como de classificação. Caso as saídas possuam valores contínuos, o problema é uma regressão. Ou seja, nesse tipo de aprendizado, possui-se um banco de dados com perguntas/entradas e potenciais respostas, que será usado como treinamento para gerar classificadores ou funções de aproximação.

Já na aprendizagem não supervisionada não se conhece as saídas, desta forma é necessário o uso de métodos para detectar padrões, associações ou gerar um conhecimento descritivo com sumarização dos exemplos. Na aprendizagem por reforço, por outro lado, é baseada em dados de um ambiente observável. Seu objetivo é aprender as características desse ambiente através de repetidos testes. Somente o estado inicial e o final são conhecidos, e em cada etapa, ele aprende o próximo passo, o que caracteriza o sistema de recompensa, pois somente quando a informação passada para o novo estado for diferente do anterior, que ele concluirá seu aprendizado. (RUSSEL ET AL, 2014).

Figura 14 – Esquema descritiva dos subtipos de aprendizagem de máquinas e seus exemplos.



Fonte: Do autor, 2015.

1.10.1 Aprendizagem de Máquina Supervisionado

A aprendizagem de máquina é uma importante fase do processo de descoberta de conhecimento em bancos de dados, popularizada como mineração de dados. Os algoritmos de aprendizado supervisionado estão dentro desse grupo. Mas é importante que sejam ressaltados dois aspectos importantes desse tipo específico de algoritmo (Manchanda F, 2007):

1 – Os algoritmos de aprendizado supervisionado podem variar desde formas simples, a formas complexas de avaliação. Percebe-se então que existem diferentes técnicas e algoritmos que são usados para a “extração” do conhecimento. Esses algoritmos envolvem certos critérios para alcançar esse objetivo. Desta forma, dependente do tipo de problema, usaremos diferentes abordagens e algoritmos. Percebe-se então, que não existe uma única abordagem ou algoritmo com resolução específica de problemas.

2 – Diferentes tipos de avaliação da performance do algoritmo são apropriados para os diferentes domínios do conhecimento, por exemplo, Precisão/Recall são medidas preferencialmente usadas para avaliar a reobtenção de informações, enquanto curvas ROC e suas respectivas Áreas Abaixo da Curva (AUC) são preferencialmente utilizadas no domínio médico. Estas últimas muito utilizadas devido a se trabalhar frequentemente com duas classes e à grande importância da sensibilidade e especificidade dos modelos construídos.

1.10.2 Algoritmos de Aprendizagem Supervisionado

Os algoritmos de aprendizagem supervisionados podem ser basicamente divididos, considerando o paradigma no qual foram projetados, em simbólico e conexionista (Mitchell, 1998). Os primeiros possuem a característica de expressar a hipótese inferida em uma linguagem de fácil interpretação para o usuário através da representação simbólica de um conceito. Para tanto necessitam de exemplos e contraexemplos desse conceito para analisar. (Flach and Lavrac, 2003). As árvores de decisão são os exemplos clássicos desse tipo de algoritmo, os quais utilizam regras como forma de representação do problema.

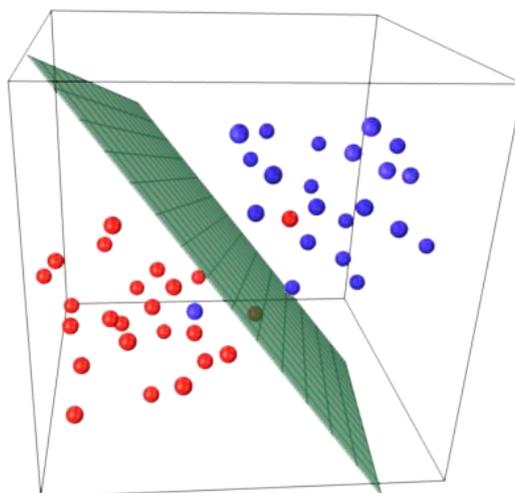
Por outro lado, os algoritmos baseados no paradigma conexionista utilizam técnicas de aproximação de funções por regressões não-lineares. Eles são baseados no funcionamento do cérebro, onde neurônios artificiais, conectados em rede, são capazes de aprender e de generalizar. Os exemplos clássicos desse grupo são as redes neurais. (Haykin, 1998).

No presente trabalho escolheu-se trabalhar com modelos conexionistas devido à natureza dos dados e da complexidade do problema.

1.10.2.1 Máquinas de Vetor de Suporte (SVM)

As Máquinas de Vetor de Suporte são algoritmos que criam funções através de base de dados previamente classificadas em seu treinamento. Elas tanto se enquadram como classificadoras (saída binárias ou categórica, por exemplo, doente e sadio), como também como uma função de regressão geral (saída contínua, ou seja, quando número dentro de um intervalo Real). Diferentemente de uma regressão simples, as SVM vão criar um hiperespaço, ou seja, não terão somente os eixos X e Y, mas sim a quantidade de eixos será igual à quantidade de parâmetros de entrada. Desta forma, este algoritmo tenta criar uma função que melhor separe os casos positivos dos casos negativos não com uma linha, mas sim com um plano tridimensional de separação. (Figura 15).

Figura 15 – Esquematização de um hiperplano de separação entre duas classes de objetos, os azuis e os vermelhos.

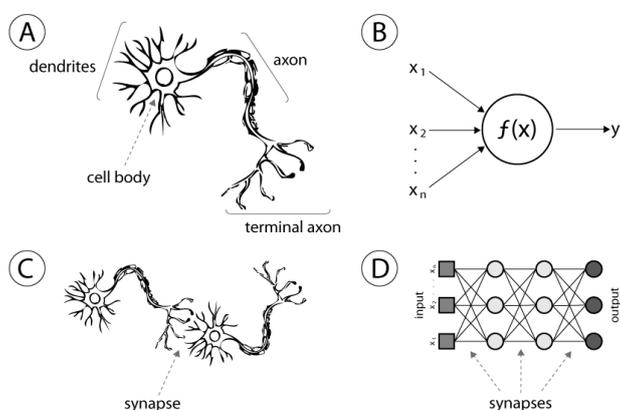


Fonte: <http://stackoverflow.com/questions/9480605/what-is-the-relation-between-the-number-of-support-vectors-and-training-data-and>

1.10.2.2 Rede Neural Multilayer Perceptron (MLP)

Esses algoritmos são baseados na estrutura básica de um neurônio biológico e suas interconexões celulares. Cada unidade recebe entradas com seus respectivos pesos e após uma série de interligações com seus neurônios vizinhos, vão dar uma resposta ao problema. (Figura 16).

Figura 16 – Ilustração de “A” (Um neurônio biológico real) comparado com “B” (Um neurônio artificial), além de “C” (Uma sinapse interneuronal) e “D” uma Rede Neural Artificial.



Fonte: MALTAROLLO et al, 2013.

1.10.2.3 Rede Neural com Função de Ativação de Base Radial (RBF)

As redes neurais artificiais do tipo RBF são ferramentas de modelagem não-linear e estatística de dados e podem ser utilizados para modelar relações complexas entre entrada e saída e também para encontrar padrões em uma coleção de dados. As redes RBF são do tipo feed-forward não-linear, bastante utilizados em aproximação de funções, predição de series temporais e classificação de modelos com alta complexidade. A estrutura básica das redes neurais RBF apresenta somente 3 camadas. A primeira camada, geralmente conhecida como camada de entrada, realiza a interface entre o modelo e o meio. A segunda camada, ou camada escondida, realiza uma transformação não-linear do vetor de entrada para um espaço vetorial interno, tipicamente

com uma dimensão maior. A terceira camada, chamada de camada de saída, realiza a transformação do espaço vetorial interno em uma saída, utilizando para isto um processo linear. (Fernandes et al, 1999).

As redes RBF apresentam algumas diferenças em relação às redes MLP. A mais óbvia é que os neurônios da camada intermediária das redes RBF têm apenas funções de ativação de base radial, ao contrário dos MLP, que apresentam funções sigmóides ou outras. As redes RBF sempre apresentam uma única camada intermediária, ao invés das múltiplas camadas do MLP. Os neurônios de saída das redes RBF são sempre lineares. Mas a principal diferença está na forma como as entradas são processadas pelos neurônios na camada intermediária. A ativação interna de cada neurônio é obtida a partir da norma euclidiana ponderada da diferença entre o vetor de entradas e o vetor de centros. No caso de uma RBF decrescente, por exemplo, quanto maior a distância entre a entrada e o centro, menor a ativação do neurônio. Nas redes MLPs, a ativação é dada pelo produto escalar entre o vetor de entradas e o vetor de pesos. (Haykin S. 1999).

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, no período de 2014 a 2015.

2.2 Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, tipo série de casos comparativa.

2.3 Seleção

2.3.1 Critérios de inclusão

Todos os pacientes com idade superior a 18 anos que foram atendidos na clínica privada de um dos colaboradores deste estudo (R.A.J.), no Rio de Janeiro, no período de 2011 a 2014, e que foram submetidos à realização do exame CorVis (versão 3.01) estavam aptos a participar no estudo.

2.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de cirurgia ocular, com enfermidade ocular além de ceratocone, que faziam uso crônico de medicações tópicas, que tinham cicatrizes ou opacidades na córnea, que fizeram uso de lente de contato nas 72 horas que antecederam o exame do ORA, que tinham graus III ou IV de ceratocone (KRUMEICH; DANIEL; KNULLE, 1998) (Tabela 2).

Os ceratocones graus III e IV não representam um desafio diagnóstico e podem inclusive interferir na criação do modelo de classificação devido à presença de irregularidades na superfície corneal ou de cicatrizes na córnea. Por essas razões, foram excluídos pacientes com esses graus mais avançados da doença.

Tabela 2 – Classificação de Krumeich da severidade do ceratocone.

Graus	Ceratometria média (D)	Espessura corneal (μm)	Equivalente esférico (D)	Cicatriz corneal
I	< 48	> 500	< -5	Ausente
II	48 – 53	400 – 500	- 5 – - 8	Ausente
III	54 – 55	200 – 400	> -8	Ausente
IV	> 55	< 200	Não mensurável	Presente

Fonte: KRUMEICH, 1998.

2.4 Coleta de Dados

2.4.1 Avaliação Oftalmológica

Os prontuários dos pacientes foram revisados para coleta de dados. Todos os pacientes tinham sido submetidos à exame oftalmológico completo, incluindo coleta do histórico de saúde, verificação da acuidade visual corrigida, biomicroscopia e fundoscopia. Somente medidas do CorVis de boa qualidade, definidas como todas as 140 imagens apresentando todos os 8mm centrais da córnea, foram aceitos para o estudo.

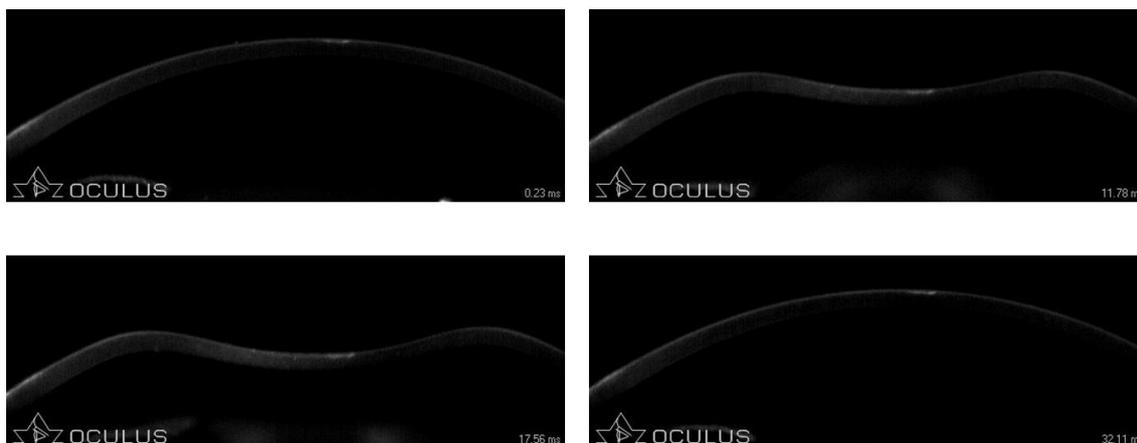
Um único oftalmologista especialista em córnea (R.A.J.) fez o diagnóstico entre córneas normais e com ceratocone. O diagnóstico de ceratocone foi feito com base nos seguintes achados da topografia corneal: (1) área de aumento do poder corneal circundada por uma área de poder decrescente; (2) assimetria de poder corneal entre pontos específicos da parte superior e inferior dos 3 mm centrais da córnea; (3) irregularidade do meridiano mais curvo (ZHANG Z, 2006).

2.4.2 Seleção das Imagens do CorVis

O CorVis ST® gera em cada um de seus exames 140 imagens da movimentação completa da córnea. (Figura 17). Sabe que dentre os parâmetros existentes no equipamento, até o momento, nenhum é baseado na sequência de pontos existente na curvatura anterior da córnea. Propusemos

então utilizar o algoritmo Canny de segmentação de borda para segmentar a curvatura anterior da córnea. (CANNY J, 1986). Esta escolha está baseada em publicações que mostram este algoritmo específico, apresentando melhor performance em imagens médicas, quando comparado com outros segmentadores de borda. (SAIF ET AL, 2015), além de publicação específica do CorVis utilizando o mesmo algoritmo. (KOPROWSKI et al, 2014).

Figura 17 – Sequência de quatro imagens sequenciais do CorVis ST como exemplo das 140 imagens sequencias geradas pelo exame.



Fonte: Do autor, 2015.

Apesar da córnea ser capturada em seus 8mm centrais no exame, percebeu-se que após a segmentação não existiam pontos com qualidade de uma extremidade à outra da imagem que representasse a córnea, então foram delimitados os 400 pontos centrais. Desta forma, foram extraídos 400 pixels centrais referente a curvatura anterior, que é representada pela linha do primeiro pixel branco de cada coluna destes espaçamentos. (Figura 19).

2.4.2.1 Pré-processamento das Imagens e Segmentação de Borda com o Algoritmo Canny

No pré-processamento das imagens, foi utilizado o filtro de média 3x3x3 para suavizar e remover objetos não desejados ao redor da córnea. Esta técnica cria uma nova imagem através da realização de uma operação matemática de uma pequena janela centrada sobre o pixel correspondente na imagem original. Por exemplo, o filtro de 3x3 significa que uma pequena janela

quadrada de 3x3 sobre a imagem original centrando em cada um dos pixels, gera novos valores para esse pixel central, que será a média dos valores de seus arredores. No trabalho atual, como lidamos com uma sequência de imagens, escolheu-se trabalhar com um filtro 3x3x3, que além de fazer média dos valores ao redor do pixel central daquela imagem, também faz a média das imagens subsequentes.

Após este procedimento, as imagens foram segmentadas utilizando o método de Canny com threshold 0.1 e desvio-padrão do filtro Gaussiano de 0.99, seguindo referência de Koprowski e colaboradores como método com bons índices de aceitação para segmentação da córnea nas imagens geradas pelo Corvis ST®. (KOPROWSKI et al, 2014).

Para iniciar a extração dos 400 centrais, foi necessário identificar um ponto base por exame, que foi baseado na primeira imagem de cada exame onde foi localizando o mais superior pixel branco encontrado. Após a localização do ponto base realizou-se um corte nas imagens, para reduzir a influência da posição da córnea em cada exame, como a curvatura é composta pelo valor da linha. A figura 19 mostra um exemplo de imagem segmentadas com 400 pixels centrais e o pixel base.

Figura 18 – Exemplos de duas imagens com segmentação de bordas e com a delimitação dos 400 pixels centrais.



Fonte: Do autor, 2015.

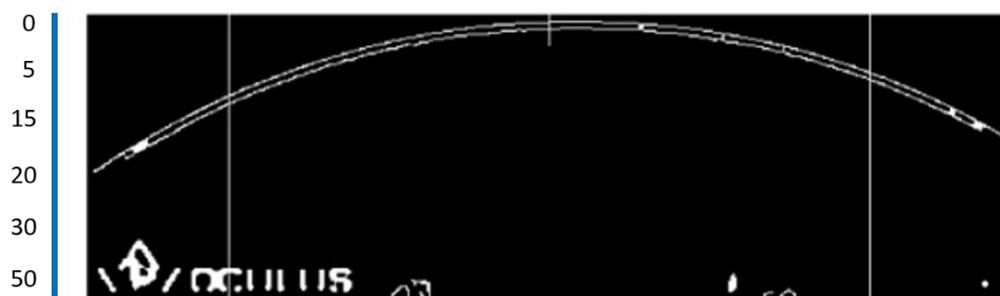
2.5 Amostra

Após a segmentação das imagens e avaliação delas, foram excluídos os exames que não apresentavam todos os 400 em todas as 140 imagens, totalizando no final 219 exames com ceratocone graus I e II e 381 olhos normais, cada imagem com resolução 200x576, todas em escala de cinza.

2.6 Sequenciamento dos 400 Pixels centrais

Após a segmentação de borda e corte das imagens para reduzir a influência da córnea e centralizar todas as córneas no ponto mais alto na mesma posição, foi-se numerado os 400 pontos em relação a sua posição cartesiana no eixo Y. (Figura 19).

Figura 19 – Imagem segmentada com um eixo exemplificando que quando mais próximo da parte mais superior da imagem o ponto estará em uma posição mais próxima de 0 e quando mais afastada mais distante.



Fonte: Do autor, 2015.

Todos os 400 pontos vão apresentar variação na sua posição durante as 140 imagens geradas o exame dinâmico. Em cada imagem, cada um dos pontos apresentará uma posição, e conseqüente um número, que pode ser melhor entendido na Figura 21.

Figura 20 – Sequência de imagens esquemáticas demonstrando como um ponto empírico central, vai mudar sua posição, e seu conseqüente valor durante a movimentação da córnea em todos o exame.

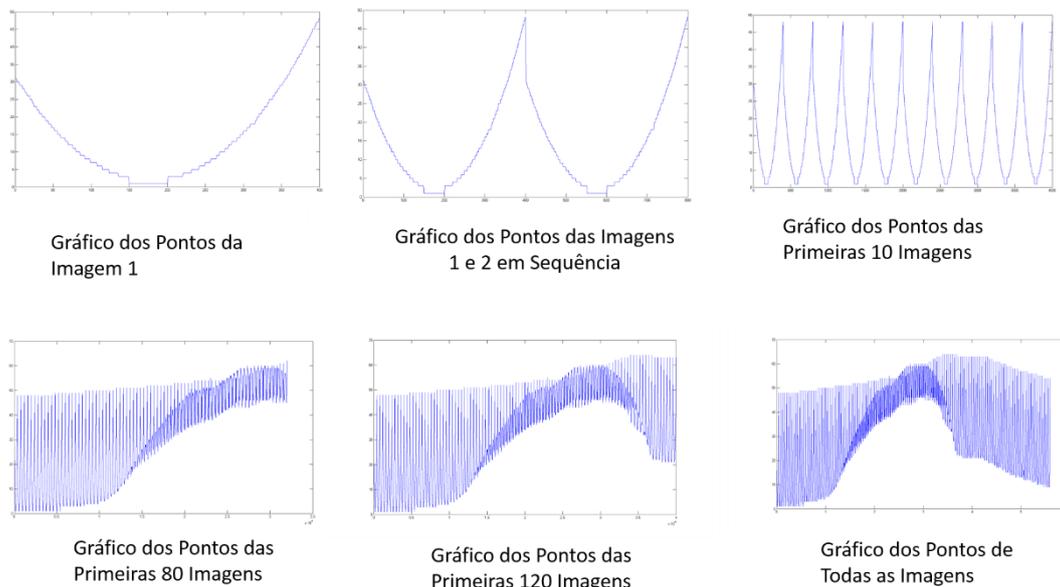


Fonte: Do autor, 2015.

Ao gerar a seqüência dos pontos da curvatura anterior da córnea com suas respectivas posições em cada imagem, como cada exame possui 140 imagens, tem-se agora 56.000 pontos. Propomos então colocar em um gráfico

a posição dos pontos da esquerda para a direita da imagem, além de agrupar, em sequência, os 56.000 pontos para o espaçamento de 400. (Figura 21).

Figura 21 – Sequência de imagens esquemáticas demonstrando a plotagem da posição dos pontos da superfície anterior da córnea em sequência desde a primeira imagem do exame (Canto Superior Esquerdo), até a sequência de todas as 140 imagens do exame (Canto Inferior Direito).



Fonte: Do autor, 2015.

Como estamos lidando com um número muito grande de pontos, propusemos utilizar a Transformada de Wavelet Discreta e seus conceitos de coeficiente de aproximação e de detalhe, já explicados em detalhes previamente no tópico 1.9.1 deste texto, para a redução do sinal e manutenção de suas características.

2.7 Decomposição com Transformada de Wavelet

A partir do gráfico com a posição dos pontos das 140 imagens sequencias juntas utilizou-se a ferramenta Matlab (MISITI M ET AL, 2015) com funções nativas da ferramenta para a decomposição do sinal. Esta foi realizada 8 vezes e resultando em 223, pontos dos 56.000 pontos iniciais.

2.8 Execução dos Algoritmos de Aprendizagem de Máquina

No intuito de criar classificadores automático para córnea com ceratocone utilizando somente os pontos decompostos pela Transformada de Wavelet, foram utilizados modelos de classificação. Neste trabalho foi definido utilizar os algoritmos: rede neural do tipo multilayer perceptron (MLP) e rede neural do tipo função de base radial (RBF), por serem os mais utilizados em trabalhos relacionados a córnea para detecção de ceratocone apresentando bons resultados (BARBOSA E.L. 2014; PENSIERO et al 2012; SMOLEK et al 2005; SOUZA ET AL 2010), além de dois outros algoritmos para verificação de desempenho na detecção Regressão Linear e Máquinas de Vetores de Suporte.

2.9 Validação e Performance dos Modelos de Classificação

Para validação do modelo foi utilizando *cross-validation* com 10-*folds*. A técnica de validação cruzada 10-*folds* consiste em dividir aleatoriamente o conjunto de casos em 10 subconjuntos de mesmo tamanho, respeitando a distribuição de classes do conjunto. Antes de testar a performance do algoritmo em cada subconjunto, ele é treinado usando os outros nove subconjuntos. (VENTURA, B. 2013).

Para poder avaliar a performance de cada um dos modelos em diferenciar córneas normais de córneas com ceratocone, foram geradas curvas ROC de cada um dos modelos usando o software Medcalc (Versão 12.0.1; MedCalc Software bvba, Mariakerke, Bélgica). As curvas foram quantificadas usando a AUC (Area Under the Curve). Uma AUC maior que 0,900 foi considerada como refletindo uma habilidade excelente em distinguir os grupos, enquanto que uma ASC menor que 0,700 definia uma performance ruim (Ventura, B. 2013).

2.10 Avaliação dos Resultados

Quando se lida com modelos de classificação é necessário escolher uma forma de avaliar a performance desse modelo baseado em algum valor

objetivo que posso ser utilizado tanto para comparação entre modelos, como também como base para avaliar a melhora ou piora da resposta de cada modelo testado. Uma das principais formas de avaliar classificadores é através de matrizes de confusão. Este tipo de matriz descreve o número de predições corretas e incorretas feitas pelo modelo, comparadas com a classificação real dos objetos de pesquisa. A matriz será sempre $N \times N$, sendo N o número de classes avaliadas. Por exemplo, no trabalho atual, como temos duas classes (Normal e Ceratocone), teremos uma matriz 2×2 . (Figura 22). Da matriz de confusão, é possível extrair medidas de avaliação do modelo de classificação, como a Sensibilidade e a Especificidade.

A sensibilidade é uma medida que sempre se refere aos objetos de pesquisa positivos, como por exemplo, casos doentes. Essa medida é definida como a proporção dos casos positivos corretamente classificados, em relação ao total de casos positivos reais. Já a especificidade se refere aos casos negativos, no nosso caso, olhos normais. Desta forma é definida como a proporção dos casos corretamente classificados como negativos, em relação ao total de negativos reais. (Figura 22).

Figura 22 – Exemplo de uma Matriz de Confusão, e de medidas de avaliação do modelo de classificação oriundas da matriz.

Matrix de Confusão		Classificação Real	
		Ceratocone	Normal
Previsto pelo Modelo	Ceratocon e	a	b
	Normal	c	d
		<i>Sensibilidad e</i>	<i>Especificidad e</i>
		$a/(a+c)$	$d/(b+d)$

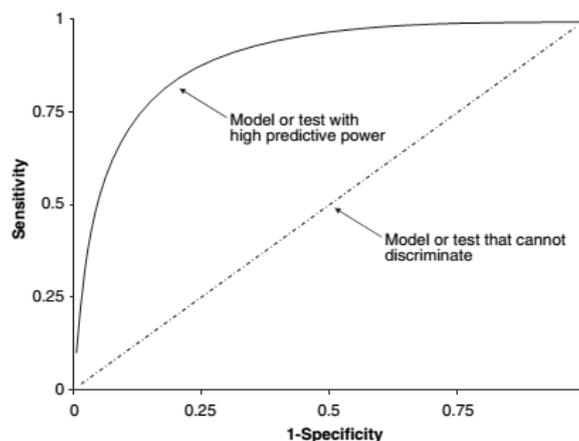
Fonte: Do autor, 2015.

Como cada modelo gera um valor de sensibilidade e especificidade, por vezes pode existir dificuldade na escolha do melhor modelo. Para agregar ambas as medidas de avaliação, existe a Receiver Operating Characteristics

Curve (ROC). Este tipo de curva é muito útil para avaliar classificadores e estudar melhor sua performance. É comumente utilizada em modelos de auxílio ao diagnóstico médico, e nos últimos anos tem sido cada vez mais usada em aprendizado de máquina e mineração de dados. (Fawcett, T., 2006).

A curva ROC testa a performance de cada ponto de corte possível para o modelo. Assim sendo, existirão uma sensibilidade e uma especificidade específica para cada ponto. No eixo X encontraremos os valores de Sensibilidade em valores decimais de zero a um. Já no eixo Y serão descritos valores de um menos a especificidade em decimal. (Figura 23). Desta forma, na curva ROC os valores cruzados de Sensibilidade e Especificidade de cada ponto de corte serão plotados de forma a gerar uma curva. Esta possuirá uma área abaixo dela, a qual é medida matematicamente, e usada como parâmetro para avaliar a performance do modelo, descrita como Area Under de Curve (AUC), que varia de 0.5 no mínimo quando o modelo não conseguiu classificar nenhum caso, a 1 no máximo, como ocorreu 100% de sensibilidade e 100% de especificidade. (Figura 23).

Figura 23 – Ilustração de uma curva ROC e o exemplo de dois modelos preditivos empíricos.



Fonte: LINDEN A., 2006.

3 RESULTADOS

Na primeira etapa no estudo, durante a avaliação oftalmológica dos pacientes, foram selecionados 379 olhos normais e 187 olhos com ceratocone graus I e II de acordo com a classificação de Krumeich (KRUMEICH et al, 1998) para seguir para a etapa seguinte, a segmentação de imagens. Após o processo de detecção de borda, foram excluídas da amostra imagens que apresentavam erro no sequenciamento de pontos, gerando impedimento na construção dos gráficos de 400 pontos propostos pelo trabalho. Desta forma, a amostra final utilizada na Transformada de Wavelet e nos Algoritmos de Aprendizagem de Máquina foram 102 olhos normais e 73 olhos com ceratocone grau I e II.

Em um total de 175 pacientes incluídos no estudo, 90 (51.4%) são do sexo feminino, e 85 (48.6%) são do sexo masculino. Os 102 olhos normais incluídos na pesquisa correspondem a 58,3% do total, e os 73 olhos com ceratocone a 41,7%. No grupo de olhos normais, a média de idade foi 38.02 ± 14.30 , com valor máximo de 83,0 e mínimo de 13,0, enquanto que no grupo de olhos com ceratocone, a média de idade foi 35.30 ± 9.75 , com valor máximo de 70,0 e valor mínimo de 13. Tanto o grupo de estudo (olhos com ceratocone), quando o grupo controle (olhos normais), apresentavam idades estatisticamente iguais ($p = 0.7621$, Teste de Mann - Whitney).

Em relação à espessura central da córnea (ECC), o grupo controle apresentou uma média de $527.40 \pm 42.90 \mu$, apresentando um valor máximo de 638.0μ e um valor mínimo de 417.0μ . Já no grupo de estudo, a média encontrada foi de $461.07 \pm 35.91 \mu$, apresentando um valor máximo de 524.0μ , e um valor mínimo de 380.0μ . Estatisticamente, os grupos apresentam valores diferentes de ECC ($p < 0.001$ Teste de Mann – Whitney).

Sobre a pressão intraocular (PIO) no grupo controle a PIO média foi de 13.6667 ± 1.9830 mmHg, com valor máximo de 23.5 mmHg e valor mínimo de 8.0 mmHg. No grupo de estudo, a média foi de 12.0479 ± 1.8748 mmHg, com valor máximo de 15.0 mmHg e valor mínimo de 5.0 mmHg. Os grupos de estudo e controle apresentaram valores estatisticamente diferente entre os dois grupos ($p < 0.001$ Teste de Mann – Whitney).

A tabela 3 resume os valores estatísticos descritivos e analíticos dos grupos de estudo e controle sobre idade, espessura central da córnea e pressão intraocular.

Tabela 3 – Comparação entre Idade, ECC e PIO entre o Grupo de Ceratocone e o Grupo Controle.

Parâmetros	Grupo de Ceratocone (n=73)	Grupo Controle (n=102)	p
Idade (anos)	35.30 ± 9.75 (13 a 70)**	38.02 ± 14.30 (13 a 83)**	= 0.7621
ECC (μ) *	461.07 ± 35.91 (380 a 524)**	527.40 ± 42.90 (417 a 638)**	< 0.001
PIO (mmHg) *	12.0479 ± 1.8748 (5 a 15)**	13.6667 ± 1.9830 (8 a 23.5)**	< 0.001

ECC = Espessura Central da Córnea; PIO = Pressão Intraocular; μ = micra;

* Parâmetros que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

** Amplitude de Variação dos Parâmetros

Fonte: Do autor, 2015.

No software utilizado do CorVis, o equipamento permite a exportação de 31 parâmetros derivados das imagens e dos gráficos existentes no display do exame. Foi-se avaliado a média no grupo controle e no grupo de estudo, além da performance de cada um desses parâmetros para separar os casos de córneas normais e córneas com ceratocone. Dos 31 parâmetros, somente onze apresentaram diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos. (Tabela 4). Em relação à performance para separar córneas normais de ceratocone, o melhor parâmetro foi o *Radius*, o qual apresentou uma sensibilidade de 84.9%, uma especificidade de 78.4% e uma Area Under de ROC Curve (AUC) de 0.873. (Tabela 4).

Tabela 4 – Performance dos Parâmetros do Corvis na separação entre olhos normais e com ceratocone grau I e II.

Parâmetro	Grupo Controle (n=102)	Grupo de Ceratocone (n=73)	p (Teste Mann - Whitney)	Sensibilid ade	Especifici dade	AUC
A1_Deflection Amp	0.0734 ± 0.0281 (-0.0870 a 0.1580)	0.0788 ± 0.0226 (0.0210 a 0.1700)	= 0.6796	21.9%	87.3%	0.51 8
A1_Deflection Length	2.0066 ± 0.2069 (1.3110 a 2.7810)	2.0082 ± 0.1340 (1.6790 a 2.3640)	= 0.5818	72.6%	42.2%	0.52 4
A1_Deformation Amp	0.1092 ± 0.0123 (0.0850 a 0.1510)	0.1045 ± 0.0118 (0.0830 a 0.1570)	= 0.0032 *	82.2%	44.1%	0.63 1
A1_Length	1.7350 ± 0.1616 (1.4150 a 2.0510)	1.7066 ± 0.1914 (1.3100 a 2.0210)	= 0.4521	26.0%	89.2%	0.53 3
A1_Time	7.6823 ± 0.3086 (6.9020 a 9.2120)	7.3671 ± 0.2718 (6.5520 a 7.9510)	< 0.0001*	80.8%	69.6%	0.80 2
A1_Velocity	0.1244 ± 0.0128 (0.0860 a 0.1560)	0.1274 ± 0.0166 (0.0880 a 0.1820)	= 0.1958	41.1%	72.5%	0.55 7
A2_Deflection_Amp	0.1111 ± 0.0768 (-0.0700 a 0.7990)	0.1077 ± 0.0351 (0.0340 a 0.2290)	= 0.5964	31.5%	79.4%	0.52 4
A2_Deflection_Length	2.3479 ± 0.8300 (0.0190 a 5.8670)	2.3796 ± 0.6075 (0.9470 a 3.5900)	= 0.9964	94.5%	15.7%	0.50 0
A2_Deformation_Amp	0.3828 ± 0.0831 (0.2430 a 0.9080)	0.3910 ± 0.0645 (0.2590 a 0.6080)	= 0.2164	31.5%	82.4%	0.55 5
A2_Length	1.5958 ± 0.3316 (0.6720 a 2.2320)	1.3866 ± 0.3205 (0.6710 a 2.1750)	< 0.0001*	53.4%	75.5%	0.68 2
A2_Time	22.5009 ± 1.2414 (12.3830 a 24.0620)	23.0026 ± 0.5625 (21.1580 a 23.9540)	< 0.0001*	78.1%	52.0%	0.67 9

A2_Velocity	-0.3300 ± 0.0753 (-0.5580 a - 0.1140)	-0.3674 ± 0.0811 (-0.6190 a - 0.1860)	= 0.0035	74.0%	50.0%	0.63 0
Def._Amp._Max	1.0515 ± 0.0096 (0.7530 a 1.2790)	1.1484 ± 0.1082 (0.8820 a 1.4410)	< 0.0001*	69.9%	73.5%	0.75 0
Deflection_Amp._Max_ _mm_	0.8733 ± 0.0924 (0.6280 a 1.0430)	0.9665 ± 0.0909 (0.7570 a 1.1550)	< 0.0001*	64.4%	77.5%	0.76 1
Deflection_Amp._Max_ _ms_	16.7639 ± 0.8058 (14.7580 a 18.5380)	16.6964 ± 0.7816 (14.7110 a 18.2380)	= 0.6048	56.2%	53.9%	0.52 3
HC_Deflection_Amp	0.8632 ± 0.0944 (0.5730 a 1.0370)	0.9557 ± 0.0944 (0.7440 a 1.1540)	< 0.0001*	60.3%	77.5%	0.74 8
HC_Deflection_Length	6.0575 ± 0.2391 (5.3340 a 6.5800)	5.9642 ± 0.2266 (5.4320 a 6.5110)	= 0.0063	69.9%	54.9%	0.62 1
HC_Deformation_Amp	1.0515 ± 0.0974 (0.7530 a 1.2790)	1.1484 ± 0.1082 (0.8820 a 1.4410)	< 0.0001*	69.9%	73.5%	0.75 0
HC_Time	16.9309 ± 0.7089 (14.7840 a 18.2490)	16.8630 ± 0.6522 (15.2460 a 18.2490)	= 0.4011	68.5%	40.2%	0.53 7
Peak_Dist.	5.0355 ± 0.2310 (4.3120 a 5.5450)	5.1054 ± 0.2148 (4.7060 a 5.7000)	= 0.0613	64.4%	54.9%	0.58 3
Radius	7.5833 ± 0.8955 (5.8910 a 11.4260)	6.2507 ± 0.8591 (4.5050 a 8.9580)	< 0.0001*	84.9%	78.4%	0.87 3
Whole_Eye_Movement _Max__mm_	0.2825 ± 0.0744 (0.0620 a 0.6110)	0.2914 ± 0.0651 (0.1540 a 0.5080)	= 0.4640	87.7%	24.5%	0.53 3

Whole_Eye_Movement _Max__ms_	22.4483 ± 1.5118 (17.9730 a 31.6740)	22.5853 ± 1.1163 (17.3230 a 24.5100)	= 0.2404	82.2%	32.4%	0.55 2
A1_dArc_Length	-0.0167 ± 0.0072 (-0.0370 a 0.0020)	-0.0151 ± 0.0054 (-0.0290 a 0.0050)	= 0.2410	95.9% ⁵	19.6%	0.55 2
A1_Deflection_Area	0.1604 ± 0.0331 (0.1130 a 0.3180)	0.1556 ± 0.0200 (0.1170 a 0.1990)	= 0.7267	93.2%	21.6%	0.51 6
A1_SIL__mm_	2.1804 ± 0.1277 (1.8960 a 2.6010)	2.1588 ± 0.0930 (1.9770 a 2.4200)	= 0.2902	94.5%	18.6%	0.54 7
A2_dArc_Length	-0.0354 ± 0.0283 (-0.1510 a - 0.0110)	-0.0380 ± 0.0306 (-0.1360 a 0.0050)	= 0.7484	76.7%	11.8%	0.51 4
A2_Deflection_Area	0.2975 ± 0.2766 (0.1510 a 2.9520)	0.2688 ± 0.0792 (0.1590 a 0.5180)	= 0.5471	56.2%	54.9%	0.52 7
A2_SIL__mm_	2.4144 ± 0.8170 (0.7650 a 6.8450)	2.4807 ± 0.7104 (1.0660 a 4.3350)	= 0.4019	32.9%	79.4%	0.53 7
dArcLengthMax	-0.1454 ± 0.0219 (-0.1930 a - 0.0900)	-0.1220 ± 0.0297 (-0.1680 a 0.0030)	< 0.0001*	67.1%	69.6%	0.73 3
HC_dArc_Length	-0.1297 ± 0.0213 (-0.1860 a - 0.0810)	-0.1001 ± 0.0294 (-0.1550 a 0.0050)	< 0.0001*	64.4%	80.4%	0.79 7
HC_Deflection_Area	3.2941 ± 0.4836 (2.0470 a 4.4970)	3.5357 ± 0.4401 (2.6690 a 4.4700)	= 0.0014	61.6%	65.7%	0.64 2

* Parâmetros que apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$) entre o grupo de estudo e o grupo controle pelo teste de Mann-Whitney.

Foram utilizados três tipos de Wavelet (Coiflet, Haar e Daubechies), além de quatro tipos de algoritmo de aprendizado de máquina (Regressão Linear, Máquinas de Vetor de Suporte (SVM), Rede Neural do tipo Função de Base Radial (RBF), e Rede Neural Multilayer Perceptron (MLP), totalizando então 12 resultados nos testes na criação do modelo de classificação. Para cada algoritmo de aprendizado foi ajustado o valor de seus parâmetros até alcançar a melhor performance do modelo. Todas as wavelets sofreram 8 decomposições, fazendo com que os 56.000 pontos iniciais, passassem a 223 pontos que representaram significativamente o todo. Esses 223 pontos foram usados de entradas nos algoritmos de aprendizado, os quais utilizaram a X-Validation 10-*folds* como padrão de validação.

O melhor resultado foi alcançado utilizando a transformada de wavelet Haar, com a MLP, alcançando a sensibilidade de 84.93%, uma especificidade de 89.22% e uma Area Under de ROC Curve (AUC) de 0.932. (Tabela 5). Quando comparadas estatisticamente utilizando o método De Long (De Long et al, 1988) as Curvas ROC da MLP (Haar) e do Radius, o melhor parâmetro isolado do Corvis, mostrou-se que elas apresentam diferença estatisticamente diferente entre elas. (Figura 24).

Tabela 5 – Resultados dos modelos de classificação para córneas normais e com ceratocone, expressos em Sensibilidade, Especificidade e Area Under de ROC Curve (AUC).

Wavelet	Algoritmo			
		Sensibilidade	Especificidade	AUC
Coiflet	Regressão Linear	61.64%	79.41%	0.810
	RBF	56.16%	78.43%	0.735
	MLP	83.56%	86.27%	0.925
	SVM	84.93%	86.27%	0.914
Haar	Regressão Linear	68.49%	77.45%	0.797
	RBF	54.79%	81.37%	0.705
	MLP	84.93%	89.22%	0.932

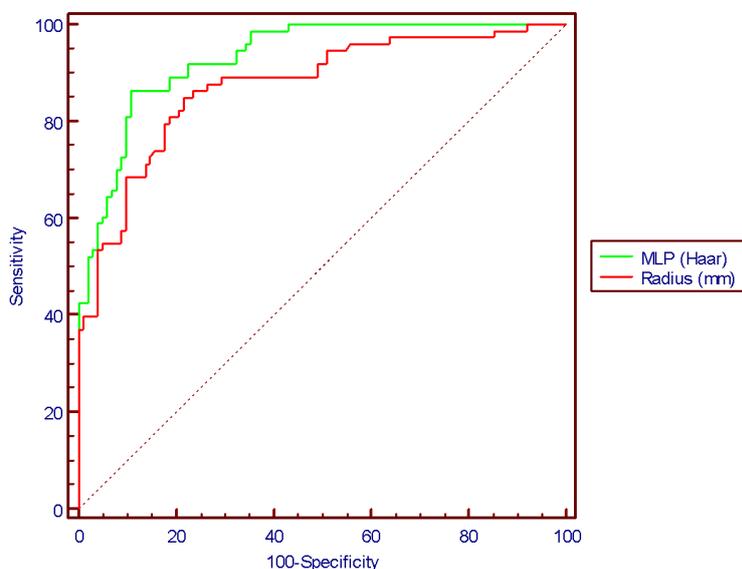
	SVM	82.19%	83.33%	0.915
Daubuchies	Regressão Linear	69.86%	78.43%	0.821
	RBF	56.16%	81.37%	0.714
	MLP	84.93%	85.29%	0.929
	SVM	80.82%	86.27%	0.927

RBF = Rede Neural do tipo Função de Base Radial; SVM = Máquinas de Vetor de Suporte; MLP = Rede Neural Multilayer Perceptron

Fonte: Do autor, 2015.

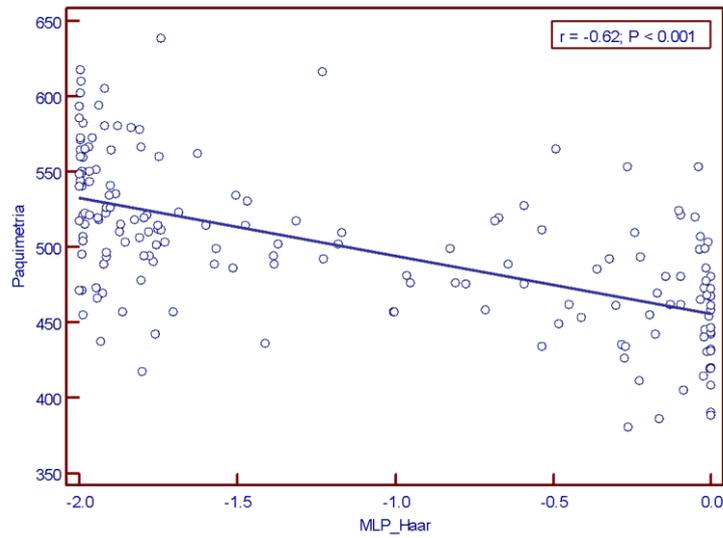
Após a escolha do melhor modelo, foi-se testado a influência na espessura central da córnea (ECC) e da pressão intraocular (PIO) no mesmo. O modelo apresentou um Coeficiente de Correlação de Pearson (r) de -0.62 com a ECC (Figura 25), e de -0.37 com a pressão intraocular (Figura 26).

Figura 24 – Gráficos com as Curvas ROC da MLP (Haar), comparada com o Radius, o melhor parâmetro original do Corvis.



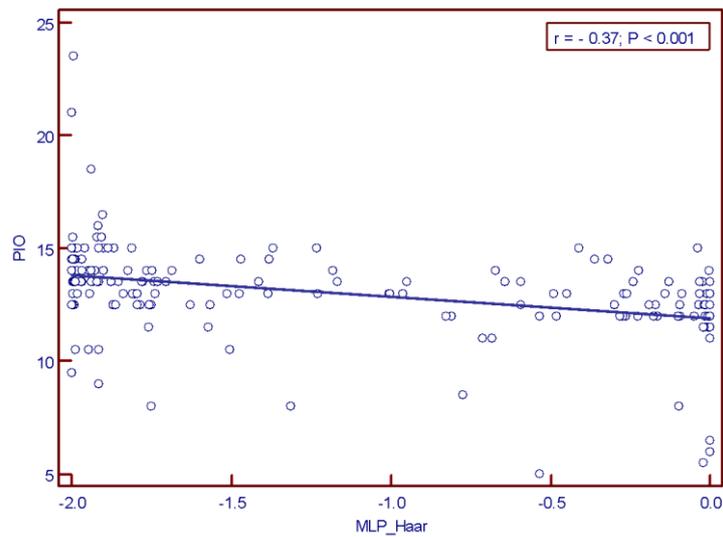
Fonte: Do autor, 2015.

Figura 25 – Gráfico demonstrando a influência da paquimetria corneal no modelo de MLP (Haar).



Fonte: Do autor, 2015.

Figura 26 – Gráfico demonstrando a influência da Pressão intraocular no modelo de MLP (Haar).



Fonte: Do autor, 2015.

4 DISCUSSÃO

Sabe-se que córneas com ceratocone apresentam uma fragilidade tissular maior, devido à perda de fibras colágenas, secundária à reorganização setorial destas fibras. Apesar de sua fisiopatogenia ainda ser pouco compreendida, pesquisas mostram que existe um desbalanceamento no equilíbrio “produção *versus* quebra” de fibras colágenas, secundária a diminuição na concentração quanto na atividade de enzimas proteolíticas no estroma do tecido (DUDAKOVA ET AL, 2012). Desta forma, tem-se, no ceratocone, um tecido biomecanicamente mais frágil.

Nos últimos anos houve um aumento significativo no interesse da avaliação das propriedades biomecânicas da córnea. Isso ocorreu devido a percepção da importância desta avaliação em diversas áreas da oftalmologia, como a avaliação da pressão intraocular, o diagnóstico de ceratocone e o screening para pacientes com predisposição para ectasia em exames pré-operatórios de cirurgia refrativa. (ORTIZ D, 2007; BURGOYNE CF, 2005).

Apesar dos diversos estudos *in vitro* e *in vivo* já publicados, a avaliação das propriedades biomecânicas da córnea ainda é um desafio, devido à heterogeneidade de comportamento biomecânico nas diferentes porções do tecido, conseqüente a complexidade tissular e molecular deste órgão.

O primeiro equipamento para avaliação *in vivo*, de forma não invasiva as características biomecânicas da córnea foi o Ocular Response Analyser (ORA®). As publicações demonstram, que apensar de córneas com ceratocone apresentarem valores menores quando comparado com córneas normais, existe uma grande sobreposição e um conseqüente baixo valor diagnóstico. (GALLETTI ET AL, 2012; TOUBOUL ET AL 2011; FONTES ET AL 2010, FONTES ET AL, 2011).

O CorVis foi o segundo e mais atual equipamento desenvolvido para estudar as propriedades biomecânicas da córnea. Baseado no estudo dinâmico do movimento da córnea após ser perturbada por um sopro de ar, o equipamento utiliza uma câmera Scheimpflug de alta velocidade, com capacidade de realizar 4.330 frames/s, gerando 140 imagens durante um tempo de 30ms do exame. (HON Y. ET AL, 2013). Dessas imagens são

derivados diversos parâmetros, os quais têm sido constantemente atualizados nos últimos anos.

Ainda são poucas as publicações que estudaram as diferenças entre olhos normais e com ceratocone nos parâmetros do CorVis. Segundo a revisão sistemática do presente trabalho, existem somente seis artigos publicados que trabalham diretamente sobre o assunto, e seus resultados estão resumidos na Tabela 6.

Como o CorVis é um equipamento recente, o seu software tem sofrido constantes atualizações nos últimos dois anos, o que justifica os diferentes parâmetros estudados nos diversos estudos. Apesar disso, podemos perceber avaliando a Tabela 6, que alguns parâmetros se repetem, no que se refere a diferenças significativas entre olhos normais e com ceratocone. O mais prevalente dentre eles é a Amplitude de Deformação da Maior Concavidade, o qual foi citado como significativamente diferente em todas as seis publicações. O segundo mais citado é o Raio de Curvatura da Maior Concavidade, que foi descrito em quatro dos seis artigos. E o terceiro mais citado como estatisticamente diferente entre os dois grupos foi a Velocidade de Saída no 2º Aplanamento.

Uma informação de importância é o fato desses artigos não apresentarem um padrão em metodologia no que concerne a classificação e seleção dos pacientes com ceratocone. O fato de utilizarem diferentes formas de classificação da doença e, em alguns, incluído casos avançados de ceratocone, dificulta uma comparação objetiva.

O presente trabalho estudou 31 parâmetros originais do CorVis. Utilizando uma base de 102 casos normais, e 73 casos com ceratocone grau I e II. Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de estudo e o grupo controle em 11 parâmetros. (Tabela 4). Dentre os 11 parâmetros citados, somente 2 são concordantes com todas as publicações anteriores. São eles: a Amplitude de Deformação da Maior Concavidade e o Raio de Curvatura da Maior Concavidade.

Tabela 6 – Resumo dos trabalhos publicados que avaliam os parâmetros originais do CorVis em olhos normais e com ceratocone.

Autor	Grupo de Controle e Pesquisa	Grau do Ceratocone	Parâmetros Significativamente Diferentes	Melhor AUC
ALI ET AL 2014	103 olhos normais e 45 com ceratocone	Casos iniciais, moderados e avançados segundo os critérios do CLEK	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude de Deformação da Maior Concavidade^a • Raio de Curvatura da Maior Concavidade • Tempo do 1º Aplanamento da Córnea • Tempo no 2º Aplanamento da Córnea • Velocidade de Saída no 2º Aplanamento 	0.77
TIAN ET AL 2014	52 olhos normais e 52 com ceratocone	Não especificou	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude de Deformação da Maior Concavidade • Raio de Curvatura da Maior Concavidade • Máxima Velocidade de Entrada^a • Máxima Velocidade de Saída • Máxima Área de Deformação 	0.79
YE ET AL, 2015	12 olhos normais e 12 com ceratocone	Graus 2 e 3 pela classificação de Amsler	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude de Deformação da Maior Concavidade • Raio de Curvatura da Maior Concavidade 	Não avaliou
TIAN ET AL 2014 *	60 olhos normais e 60 com ceratocone	Não especificou	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo do 1º Aplanamento da Córnea • Comprimento da Córnea Aplanada no 2º Aplanamento • Velocidade de Saída no 2º Aplanamento • Raio de Curvatura da Maior Concavidade • Amplitude de Deformação da Maior Concavidade^a 	0.882
BAK-NIELSEN ET	32 olhos normais e 27	Não especificou os graus. Usou a	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude de Deformação da Maior Concavidade 	0.942

AL, 2014	com ceratocone	classificação do Pentacam	<ul style="list-style-type: none"> Amplitude de Deflexão da Maior Concavidade^a 	
LANZA ET AL, 2014	64 olhos normais e 16 com ceratocone	Graus 2 e 3 pela classificação de Amsler	<ul style="list-style-type: none"> Amplitude de Deformação da Maior Concavidade Velocidade de Saída no 2º Aplanamento 	Não avaliou
RIBEIRO ET AL, 2015 ***	102 olhos normais, e 73 com ceratocone	Graus I e II na classificação de Krumeich.	<ul style="list-style-type: none"> Amplitude de Deformação do 1º Aplanamento Tempo de 1º Aplanamento da Córnea Comprimento do 2º Aplanamento da Córnea Tempo do 2º Aplanamento da Córnea Def._Amp._Max Deflection_Amp._Max__mm Amplitude de Deflexão da Maior Concavidade Amplitude de Deformação da Maior Concavidade Raio de Curvatura da Maior Concavidade dArcLengthMax HC_dArc_Length 	0.873

^a Parâmetros que apresentaram a melhor Area Under de ROC Curve (AUC) nas suas respectivas publicações.

*** Resultados referentes ao presente trabalho.

Fonte: Do autor, 2015.

O fato de um parâmetro apresentar diferença significativa, não significa obrigatoriamente que é um bom parâmetro diagnóstico, pois pode haver muita sobreposição de valores entre os grupos de estudo e controle, o que diminui o seu poder de classificação. Para melhor avaliar a performance em separar grupos, utiliza-se a Sensibilidade e a Especificidade como parâmetros de avaliação de classificador. Como já explicado previamente no sub-tópico 2.10, a curva ROC alberga ambos os parâmetros, e através de sua área (AUC), podemos comparar o poder de cada parâmetro em separar dois grupos de pacientes. No artigo de Ali e colaboradores, o parâmetro com a melhor AUC foi

a Amplitude de Deformação da Maior Concavidade, com uma AUC de 0.77. (Tabela 5). Apesar desse valor, a média encontrada nos dois grupos foi de 1.25 ± 0.08 mm nos olhos com ceratocone, e 1.13 ± 0.09 mm com um $p < 0.006$, que apesar de estatisticamente diferentes, apresentam grande sobreposição de valores. (ALI ET AL, 2014).

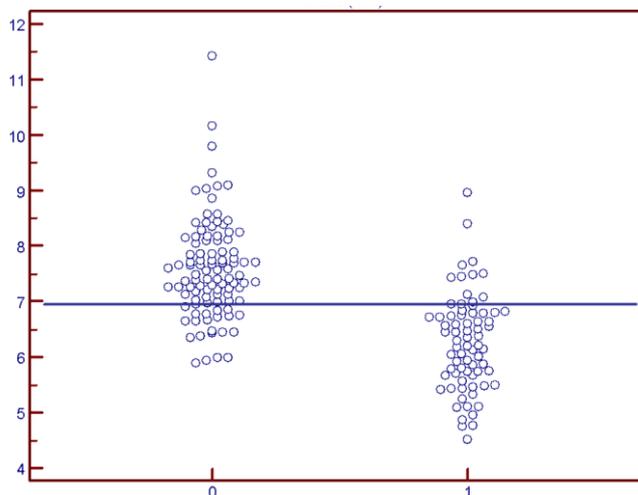
Tian e colaboradores em 2014, por sua vez, utilizando uma base de 52 olhos normais e 52 olhos com ceratocone, estudando onze parâmetros do CorVis, encontraram que a melhor AUC foi da Máxima Velocidade de Entrada, com um valor de 0.79. Este parâmetro apresentou uma média de 0.225 ± 0.029 em olhos normais e 0.267 ± 0.056 nos olhos com ceratocone ($p < 0.001$). Esse mesmo autor, em outra publicação, utilizando uma base de dados de 60 olhos normais, e 60 olhos com ceratocone, encontrou um resultado diferente. Nesta nova pesquisa, o parâmetro que apresentou a melhor AUC foi a Amplitude de Deformação da Maior Concavidade, com o valor de 0.882. (TIAN ET AL, 2014*).

Em uma publicação do mesmo ano, os autores estudaram nove parâmetros do CorVis. O resultado apresentou que o parâmetro com a melhor AUC foi a Amplitude de Deflexão da Maior Concavidade, com um valor de 0.942. (BAK-NIELSEN ET AL, 2014). Apesar de um valor alto para a AUC deste parâmetro, o seu resultado deve ser muito bem avaliado, pois a base de dados utilizada foi de somente 32 olhos normais e 27 ceratocones, além de que os casos doentes incluídos não tinham detalhes sobre o estágio da doença dos sujeitos da pesquisa. Informação essa muito importante, pois casos muito avançados, quando colocados em uma amostra pequena e heterogênea, podem desviar os resultados estatísticos devido ao alto valor número do parâmetro.

O presente trabalho avaliou 31 parâmetros originais derivados do CorVis. Dentre eles, o que apresentou a melhor Area Under de ROC Curve (AUC), foi o Raio de Curvatura da Maior Concavidade, com um valor de 0.873. Resultado esse utilizando uma base de 102 olhos normais, e 73 olhos com ceratocone graus I e II pela classificação de Krumeich. Este parâmetro apresentou uma média de 7.58 ± 0.89 nos casos de normais, e de 6.25 ± 0.85 nos casos de ceratocone ($p < 0.0001$). Como podemos observar no gráfico

da Figura 28, existe uma grande sobreposição dos valores entre ambos os grupos, apesar de uma alta AUC.

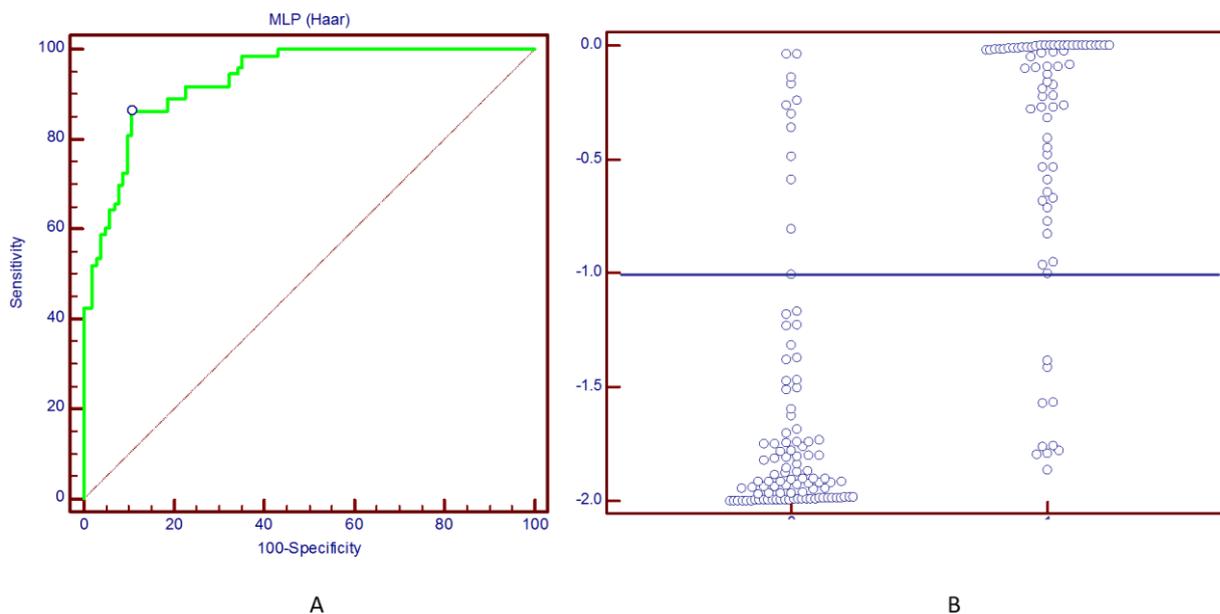
Figura 27 – Gráfico demonstrando a separação de grupo de olhos normais (0) do grupo de olhos com ceratocone (1) utilizando o parâmetro Raio de Curvatura da Maior Concavidade.



Fonte: Do autor, 2015.

O presente trabalho propôs a criação de um novo parâmetro baseado na curvatura anterior das imagens do CorVis. Para tanto utilizou as 140 imagens exportadas pelo equipamento, e através de segmentação de imagem e de uso de Wavelet criou um modelo de classificação de ceratocone. O melhor resultado alcançado utilizou a transformada de Wavelet do tipo Haar, com uma Multilayer Perceptron (MLP), alcançando a sensibilidade de 84.93%, uma especificidade de 89.22% e uma Area Under de ROC Curve (AUC) de 0.932. Este modelo apresentou uma média de -1.6655 ± 0.5245 no grupo de olhos normais, e de -0.4138 ± 0.5743 no grupo de ceratocone ($p < 0.0001$), configurando uma baixa sobreposição entre os dois grupos. Na Figura 29-A podemos ver a Curva ROC do modelo criado, e ao na Figura 29-B o gráfico demonstrando a separação entre o grupo de olhos normais (Legenda “0”), e de olhos com ceratocone (Legenda “1”).

Figura 28 – Gráfico A = Curva ROC do modelo criado com Wavelet Haar e MLP; Gráfico B = Demonstração da capacidade de separação do modelo entre os grupos de estudo e controle.



Fonte: Do autor, 2015.

Como já discutido na seção 1.5, e resumido na Tabela 1 deste trabalho, existem diversos fatores, tanto intra como extraoculares, que influenciam na biomecânica da córnea. Dentre os fatores intraoculares que podemos ser medidos estão a Espessura Central da Córnea (ECC) e a Pressão Intraocular. Ambos são fatores que comprovadamente influenciam de forma direta a resposta biomecânica da córnea, ou seja, quanto mais espessa e quanto maior a pressão intraocular, a resposta corneal será de maior resistência. Esse entendimento é de extrema importância, pois independente do parâmetro utilizado, deve-se levar em consideração o grau de influência desses fatores, para gerar métodos matemáticos de compensação dos mesmos.

No presente trabalho, o parâmetro criado MLP_Haar apresentou um Coeficiente de Correlação de Pearson (r) de -0.62, considerado moderado, e com a ECC (Figura 25), e de -0.37, considerado baixo, com a pressão intraocular (Figura 26).

5 CONCLUSÕES

A avaliação dos parâmetros originais do CorVis demonstrou que os parâmetros originais ainda apresentam um poder diagnóstico pequeno para diferenciar córneas normais de córneas com ceratocone, devido à uma grande sobreposição de valores entre ambos os grupos. Dos trinta e um parâmetros disponíveis, somente 11 apresentaram diferença significativa, dos quais somente dois, apresentaram uma AUC maior que 0.80. (Tabela 4).

A criação do novo parâmetro MLP_Haar através do uso de segmentação de imagens e de técnicas de aprendizado de máquina, demonstrou resultados promissores, o que estimula o aprofundamento do modelo em bases maiores, e em outras técnicas computacionais, para que possamos alcançar ainda melhores resultados.

A influência da paquimetria e da pressão intraocular no modelo criado, e de forma geral na biomecânica de córnea, demonstra que devido à alta complexidade tissular da córnea, talvez não consigamos encontrar um único modelo que consiga representar toda sua heterogenia. Além disso, esses dois parâmetros deverão sempre ser levados em consideração, para que os classificadores criados possam ser compensados pela influência da PIO e da ECC.

REFERÊNCIAS

- ALI, NOOR Q., DIPIKA V. PATEL, and CHARLES NJ MCGHEE. "Biomechanical Responses of Healthy and Keratoconic Corneas Measured Using a Noncontact Scheimpflug-Based Tonometer Biomechanics of Healthy and Keratoconic Corneas." *Investigative ophthalmology & visual science* 55.6 (2014): 3651-3659.
- AMBRÓSIO R Jr, RAMOS I, LUZ A, FARIA FC, STEINMUELLER A, KRUG M, BELIN MW et al. Dynamic ultra high speed scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Bras Oftalmol* 2013; 72: 99–102.
- ANDREASSEN TT, SIMONSEN AH, OXLUND H: Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 1980;31:435– 441.
- BAK-NIELSEN, Sashia, et al. "Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking." *Journal of refractive surgery* 30.6 (2014).
- BARBOSA, Edileuza L. Modelos computacionais baseados em aprendizagem de máquina para classificação do ceratocone por meio dos sinais biomecânicos fornecidos pelo Ocular Responser Analyser. 2013. 84 p. dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, 2013.
- BITTENCOURT, G.; COSTA, A. C. An environment for cognitive multi-agent systems. Accepted in IFAC/IFIP MCPL'97, Conference on Management and Control of Production and Logistics, October, 1997.
- BOOTE, Craig, et al. "Quantification of collagen ultrastructure after penetrating keratoplasty-implications for corneal biomechanics." *PloS one* 8.7 (2013): e68166.
- BURGOYNE, CF, DOWNS JC, BELLEZZA AJ, SUH JK, HART RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 39–73.
- CANNY J . A computational approach to edge detection. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, PAMI-8(6):679–698, Nov. 1986.*
- CASTELANO, C.R. Estudo comparativo da transformada wavelet no reconhecimento de padrões da íris humana. Tese de Mestrado da Universidade de São Paulo. São Carlos. 2006.
- CHAN SM, Khan HN. Reversibility and exchangeability of intrastromal corneal ring segments. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:676–681.
- COHEN L, *Time-Frequency Analysis*, New Jersey, Prentice–Hall (1995)
- DAXER A, Fratzl P: Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:121–129.

BUREAU J, POULIQUEN Y, LORANS G: Fibrocyte reaction to interleukin 1 stimulation in keratoconus (in German). [Original title: Fibrocyte response to interleukin 1 stimulation in keratoconus.] *Klin Monbl Augenheilkd* 1993; 203:269–274.

DELMONTE, DEREK W., AND TERRY KIM. "Anatomy and physiology of the cornea." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 37.3 (2011): 588-598.

DELONG ER, DELONG DM, CLARKE-PEARSON DL: Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 1988, 44:837-845.

DUDAKOVA L, LISKOVA P, TROJEK T, PALOS M, KALASOVA S, JIRSOVA K: CHANGES in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res* 2012; 104:74–81.

DUPPS WJ JR, WILSON SE: Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006;83:709–720.

ELSHEIKH A, WANG D, BROWN M, RAMA P, CAMPANELLI M, PYE D: Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res* 2007;32:11–19.

ERTAN A, COLIN, J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1303–1314.

ERTAN A, COLIN, J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1303–1314.

FAWCETT, TOM. "An introduction to ROC analysis." *Pattern recognition letters* 27.8 (2006): 861-874.

FERNANDES, M.A.C. et al. "Aplicação das Redes RBF na Detecção Inteligente de Sinais Digitais." *Proceedings of the IV Brazilian Conference on Neural Networks*. 1999.

FERRARA P, ALVES EAF, SILVA FBD, CUNHA GHA. Estudo das modificações oculares induzidas pelo implante estromal do anel de Ferrara em portadores de ceratocone. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:417-22.

FERRARA P, TORQUETTI L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1604–1608.

FINI, M. ELIZABETH, AND BRIAN M. STRAMER. "How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes." *Cornea* 24.8 (2005): S2-S11.

FLACH, P. AND LAVRAC, N. Rule induction. In *Intelligent Data Analysis: An Introduction*, chapter 7, pages 229–267. Springer-Verlag. 2003.

FONTES BM, AMBRÓSIO R JR, JARDIM D, VELARDE GC, NOSÉ W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology* 2010; 117: 673–679.

FONTES BM, AMBRÓSIO R JR, VELARDE GC, NOSÉ W. Corneal biomechanical evaluation in healthy thin corneas compared with matched keratoconus cases. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 13–16.

GALLETTI JG, PFÖRTNER T, BONTHOUX FF. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor. *J Refract Surg* 2012; 28: 202–208.

GALLETTI, JONATÁN D., et al. "Corneal asymmetry analysis by pentacam scheimpflug tomography for keratoconus diagnosis." *Journal of Refractive Surgery* 31.2 (2015): 116.

GLASS DH, ROBERTS CJ, LITSKY AS, WEBER PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3919– 3926.

GONZALES, RAFAEL C. Segmentação de Imagens. In: Rafael C Gonzales. *Processamento digital de Imagens*. São Paulo: Ed. Pearson, 2010. 454 – 513.

HATZE H. Letter: the meaning of the term 'biomechanics'. *J Biomech* 1974; 7: 189–190. Humphrey JD. Continuum thermomechanics and the clinical treatment of disease and injury. *Appl Mech Rev* 2003; 56: 231–260.

HAYKIN S. *Neural networks*. 2nd. edition. Prentice Hall, 1999.

HAYKIN, S. *Neural Network: A Comprehensible Foundation*. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, USA, 2 edition. (1998).

HON, Ying; ANDREW KC Lam. "Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry." *Optometry & Vision Science* 90.1 (2013): e1-e8.

ING JJ, ING HH, NELSON LR, et al. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105:1855–1865.

KAMIYA K, SHIMIZU K, OHMOTO F: Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the Ocular Response Analyzer. *J Refract Surg* 2009;25:888–893.

KARAMICHOS, D., et al. "Tear metabolite changes in keratoconus." *Experimental eye research* 132 (2015): 1-8.

KOMAI Y, USHIKI T: The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2244–2258.

KOPROWSKI, Robert et al. Selected parameters of the corneal deformation in the Corvis tonometer. *Biomed Eng Online*. May 2014, v 13.

KRUMEICH, J. H.; DANIEL, J.; KNULLE, A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, New York, v. 24, n. 4, p. 456-463, 1998.

KUBALOGLU A, SARI ES, CINAR Y, KOYTAK A, KURNAZ E, O'ZERTU'RK Y. Intrastromal Corneal Ring Segment Implantation for the Treatment of Keratoconus. *Cornea* 2011; 30(1): 11–17.

L. SPIRKOVSK. A Summary of Image Segmentation Techniques, Ames Research Center, Moffett Field, California, 1993.

LANZA, MICHELE, et al. "Evaluation of corneal deformation analyzed with Scheimpflug based device in healthy eyes and diseased ones." *BioMed research international* 2014 (2014).

LINDEN, ARIEL. "Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: an introduction to receiver operating characteristic (ROC) analysis." *Journal of evaluation in clinical practice* 12.2 (2006): 132-139.

LUCE DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 156– 162.

MAEDA N, KLYCE SD, SMOLEK MK. Comparison of Methods for Detecting Keratoconus Using Videokeratography. *Arch Ophthalmol*.1995;113(7):870-874.

MAEDA, NAOYUKI, et al. "Automated keratoconus screening with corneal topography analysis." *Investigative ophthalmology & visual science* 35.6 (1994): 2749-2757.

MALTAROLLO, VINÍCIUS GONÇALVES, Albérico Borges Ferreira da Silva, and Káthia Maria Honório. Applications of artificial neural networks in chemical problems. INTECH Open Access Publisher, 2013.

MANCHANDA, SANJEEV. "An Empirical Comparison Of Supervised Learning Processes." *International Journal of Engineering* 1.1 (2007): 21.

MAURICE DM: The structure and transparency of the cornea. *J Physiol* 1957;136:263–286.

MEENEY, A., AND H. S. MUDHAR. "Histopathological reporting of corneal pathology by a biomedical scientist: the Sheffield Experience." *Eye* 27.2 (2013): 272-276.

MESQUITA, LA, et al. "Detecção de falhas em rolamentos usando transformadas tempofrequencia comparação com análise de envelope." *Mecânica Computacional* 21 (2002): 1938-1954.

MIKIELEWICZ M, KOTLIAR K, BARRAQUER RI, MICHAEL R. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 793–798.

MISITI M ET AL. Wavelet Toolbox 4™ - Matlab User's Guide. 2015.

MITCHELL, T. M. (1998). Machine Learning. MacGraw Hill, New York, NY, USA.

MOREIRA H, OLIVEIRA CS, GODOY G, WAHAB SA. Anel intracorneano de Ferrara em ceratocone. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65:59-63.

MOREIRA H, OLIVEIRA CS, GODOY G, WAHAB SA. Anel intracorneano de Ferrara em ceratocone. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65:59-63.

MÜLLER, LINDA J., ELISABETH PELS, AND GIJS FJM VRENSEN. "The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature." *British Journal of Ophthalmology* 85.4 (2001): 437-443.

ORTIZ D, PIÑERO D, SHABAYEK MH, ARNALICH MONTIEL F, ALIÓ JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1371–1375.

P. THAKARE. A Study of Image Segmentation and Edge Detection Techniques, *International Journal on Computer Science and Engineering(IJCSE)*, Feb. 2011

PAL, NIKHIL R., AND SANKAR K. PAL. "A review on image segmentation techniques." *Pattern recognition* 26.9 (1993): 1277-1294.

PENSIERO, S.; ACCARDO, P. Neural network-based system for early keratoconus detection from corneal topography. *Journal of Biomedical informatics, Italy*, v. 35, n. 3, p. 151-159, jun 2002.

PIÑERO DP, ALCÓN N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 870–887.

PIÑERO, DAVID P., AND NATIVIDAD ALCÓN. "Corneal biomechanics: a review." *Clinical and Experimental Optometry* 98.2 (2015): 107-116.

POKROY R, LEVINGER S. Intacs adjustment surgery for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:986–992.

ROBERTS, CYNTHIA J. "Concepts and misconceptions in corneal biomechanics." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 40.6 (2014): 862-869.

ROBERTS, CYNTHIA J., AND WILLIAM J. DUPPS. "Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 40.6 (2014): 991-998.

RUSSELL, STUART; NORVING, PETER. *Inteligência Artificial*. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SAIF, JAMIL AM, MAHGOUB H. HAMMAD, AND IBRAHIM AA ALQUBATI. "Gradient Based Image Edge Detection." *International Journal of Engineering and Technology* 8.3 (2015): 153.

SATISH L, "Short-Time Fourier and Wavelet Transforms for Fault Detection in Power Transformers During Impulse Tests", *IEEE Proc. Sciences Measurement Technology*. 145(2), 77-84 (1988).

SHABAYEK MH, ALIO´ JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology*. 2007;114: 1643–1652.

SIGANOS CS, KYMIONIS GD, KARTAKIS N, et al. Management of keratoconus with Intacs. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:64–70.

SMOLEK, M.K.; KLYCE, S.D.; KARON, M.D. Screening patients with the corneal navigator. *Journal Refractive Surgery, United States*, v. 21, n. 5, p. 617-622, sept. 2005.

SORKIN, NIR, AND DAVID VARSSANO. "Corneal collagen crosslinking: A systematic review." *Ophthalmologica* 232.1 (2014): 10-27.

SOUZA, M. B. et al. Evaluation of machine learning classifiers in keratoconus detection from orbscan II examinations. *Clinics, São Paulo*, v. 65, n. 12, p. 1223-1228, sept. 2010.

TIAN, LEI, ET al *. "Assessment of ocular biomechanics using dynamic ultra high-speed Scheimpflug imaging in keratoconic and normal eyes." *J Refract Surg* 30.11 (2014): 785-91.

TIAN, LEI, ET al. "Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes." *Journal of ophthalmology* 2014 (2014).

TORRES, R. M., et al. "Biomecánica de la córnea." *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 80.4 (2005): 215-223.

TOUBOUL D, BENARD A, MAHMOUD AM, GALLOIS A, COLIN J, ROBERTS CJ. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 2144–22150.

TOUBOUL D, BENARD A, MAHMOUD AM, GALLOIS A, COLIN J, ROBERTS CJ. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 2144–22150

VALBON, BRUNO FREITAS, BRUNO MACHADO FONTES, AND MILTON RUIZ ALVES. "Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera." *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 76.4 (2013): 229-232.

VALBON, BRUNO FREITAS, et al. "Ocular biomechanical metrics by CorVis ST in healthy Brazilian patients." *J Refract Surg* 30.7 (2014): 468-73.

VELLARA, HANS R., AND DIPIKA V. PATEL. "Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review." *Clinical and Experimental Optometry* 98.1 (2015): 31-38.

VENTURA, Bruna. Uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos para otimizar a identificação de ceratocone a partir de propriedades biomecânicas da córnea. 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, 2013.

VENTURA, et al. Analysis of Waveform-Derived ORA Parameters in Early Forms of Keratoconus and Normal Corneas. *J Refract Surg* 29 (2013) 637 - 643.

WATSON SL, TUFT SJ, DART JK. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2006;113:556–560

Y.S. RABINOWITZ, Keratoconus, *Surv Ophthalmol* 42 (1998) 297-319

YE, CONG, et al. "Variability of Corneal Deformation Response in Normal and Keratoconic Eyes." *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* (2015).

ZADNIK K, BARR JT, EDRINGTON TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2537–2546.

ZHANG, Z. Topographic presentation of common corneal diseases. In: WANG, M. ed. *Corneal topography in the waveform era: a guide for clinical application*. Thorofare: SLACK Incorporated, 2006. p. 85-96.