

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

BRUNA VIEIRA OLIVEIRA CARVALHO VENTURA

**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**

Maceió/AL
2013

BRUNA VIEIRA OLIVEIRA CARVALHO VENTURA

**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**

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/AL
2013

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Fabiana Camargo dos Santos

V468c Ventura, Bruna Vilela Oliveira Carvalho.
Construção automática de classificadores para a otimização da identificação de ceratocone a partir de propriedades biomecânicas da córnea / Bruna Vilela Oliveira Carvalho Ventura. – 2013.
80 f. : il.

Orientador: Aydano Pamdonet Machado.
Coorientador: João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra.
Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional do Conhecimento) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Computação. Maceió, 2013.

Bibliografia: f. 62-67.
Anexos: f. 63-80.

1. Aprendizagem de máquina – Algoritmos. 2. Ceratocone – Diagnóstico. 3. Córnea – Biomecânica. I. Título.

CDU: 004.8:616-07



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS/UFAL
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento
Avenida Lourival Melo Mota, Km 14, Bloco 09, Cidade Universitária
CEP 57.072-900 – Maceió – AL – Brasil
Telefone: (082) 3214-1364



Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de Bruna Vieira Oliveira Carvalho Ventura, intitulada: “Construção Automática de Classificadores para a Otimização da Identificação de Ceratocone a partir de Propriedades Biomecânicas da Córnea”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas em 04 de outubro de 2013, às 09h00min, no mini-auditório do Instituto de Computação – IC/UFAL.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Aydano Pamponet Machado

UFAL – Instituto de Computação

Orientador

Prof. Dr. João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra

UNCISAL – Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Orientador

Prof. Dr. Evandro de Barros Costa

UFAL – Instituto de Computação

Examinador

Dr. Bruno Machado Fontes

Centro de Microcirurgia e Diagnóstico – Rio de Janeiro/RJ

Examinador

Maceió, outubro de 2013.

Dedico este trabalho

À *Deus*, pela sua providência, direção e cuidado em minha vida.

Aos meus queridos avós, *Therezinha e Durval Oliveira*, e *Lourdes e Altino Ventura (in Memorium)*, pelo amor incondicional e grande incentivo em realizar todos os meus sonhos.

Aos meus queridos pais, *Liana e Marcelo Ventura*, por todo o apoio e por me ensinarem a sempre perseverar e a buscar novos horizontes.

Aos meus queridos irmãos, *Camila e Marcelo Ventura Filho*, companheiros em todas as fases da minha vida e com quem sempre aprendo tanto.

AGRADECIMENTOS

Aos *Professores Drs. Aydano Pamponet Machado e João Marcelo Lyra*, meus orientadores, que foram essenciais na realização deste trabalho, e que sempre me motivaram a seguir adiante na realização do mesmo. Serei eternamente grata por toda a paciência e por todos os ensinamentos.

Aos queridos amigos *Guilherme Ribeiro, Luana Araújo, Edileuza Leão e Isaac Ramos*, e à *todos os que fazem o BrAln (Brazilian Study Group of Artificial Intelligence and Corneal Analysis)* pelo companheirismo, pela colaboração ativa e pelo apoio durante todas as fases deste trabalho.

Ao *Prof. Dr. Renato Ambrósio Jr.*, que disponibilizou seus pacientes e que sempre foi tão solícito durante a condução desse trabalho.

Aos *Profs. Drs. Marcony R. Santhiago, Tiago Arantes e Carlos T. Brandt*, por todo o incentivo e inspiração referentes à pesquisa.

Aos meus queridos e dedicados *professores* da Fundação Altino Ventura e da Pós-graduação em Modelagem Computacional do Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas, essenciais no meu aprendizado da oftalmologia e da inteligência artificial.

Aos *pacientes*, que me inspiram a cada dia como médica e pesquisadora.

RESUMO

Objetivou-se com o presente estudo avaliar a performance do *Ocular Response Analyzer* (ORA) em diferenciar graus I e II de ceratocone de córneas normais usando cada um dos seus 41 parâmetros individualmente, o possível benefício do uso conjunto de todos os parâmetros, e a influência da espessura corneal mais fina (ECF). Adicionalmente, investigar o uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos para otimizar a identificação de formas precoce de ceratocone. Foram incluídos 68 olhos de pacientes com formas precoce de ceratocone (graus I e II) e 136 olhos normais de pacientes pareados pela idade. Todos os olhos tinham uma espessura corneal central entre 500 e 600 μm . A média de valores dos 41 parâmetros do ORA foi comparada entre os grupos, e entre os subgrupos criados utilizando como ponto de corte uma ECF de 500 μm . Calculou-se a área sob a curva do *receiver operating characteristic* (ASC) obtida por cada um dos 41 parâmetros isoladamente e por todos juntos ao separar os grupos. Os parâmetros foram estudados usando algoritmos de aprendizagem de máquina [máquina de vetores de suporte (MSV), árvore de decisão, rede neural de função de base radial e perceptron multicamadas] e estratégias de seleção de atributos (*forward selection*, *backward elimination*, e algoritmos genéticos). A performance dos algoritmos foi expressa através da sensibilidade, especificidade e acurácia obtidas usando testes de validação cruzada 10-fold. A maioria dos parâmetros teve uma média estatisticamente menor no grupo de ceratocone, apesar da grande sobreposição de valores entre os grupos. Vinte e dois parâmetros não foram influenciados pela ECF. Quatro parâmetros (p1area, p1area1, p2area e p2area1) obtiveram uma ASC maior que 0,900 ao serem usados isoladamente. O p2area atingiu a maior ASC individualmente (0,931). A ASC aumentou para 0,978 ao se analisar todos os parâmetros juntos. Dos algoritmos estudados, a MSV atingiu a melhor performance sem o uso de estratégias de seleção de atributos: sensibilidade de 86,8%, especificidade de 91,9% e acurácia de 90,3% \pm 5,2%. Todos os algoritmos tiveram um melhor desempenho na identificação de formas precoce de ceratocone com o uso de estratégias de seleção de atributos. A maior sensibilidade, especificidade e acurácia obtida foi 94,1%, 95,6% e 95,1% \pm 4,5%, respectivamente. Essa performance foi obtida pela associação da MSV e do algoritmo genético, através do uso de um subgrupo de 23 parâmetros do ORA: CRF, CH, aindex, p1area, p2area, aspect1, uslope2, dslope1, dslope2, w1, h2, mslew1, mslew2, slew1, slew2, p1area1, p2area1, uslope11, uslope21, dslope21, w11, path11 e path21. Em conclusão, quatro parâmetros do ORA foram os melhores para identificar graus I e II de ceratocone quando usados individualmente. O uso conjunto de todos os parâmetros melhorou a performance do exame. O uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos otimizou a identificação de formas precoce de ceratocone.

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

ABSTRACT

The purpose of the present study was to evaluate the Ocular Response Analyzer's (ORA's) performance in differentiating grades I and II keratoconus from normal corneas using each of its 41 parameters individually, and to assess the effect of analyzing all parameters together and the influence of the corneal thinnest point (CTP). In addition, investigate the use of machine learning algorithms and feature selection search strategies to optimize mild keratoconus identification. This study included 68 eyes with mild keratoconus (grades I and II) and 136 healthy age-matched control eyes. All eyes had a central corneal thickness between 500 and 600 μm . The mean value of the 41 ORA parameters were compared between the groups, and between the subgroups created based on a CTP greater or lower than 500 μm . The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) when separating both groups was calculated for each of the 41 parameters independently and for all of the parameters together. The 41 parameters were assessed using machine learning algorithms [support vector machine (SVM), decision tree, radial basis function neural network, and multi-layer perceptron] and feature selection strategies (forward selection, backward elimination, and genetic algorithm search). The algorithms' performance was expressed as the sensitivity, specificity and accuracy obtained on the 10-fold cross-validation tests. Most parameters had a statistically lower mean value in the keratoconus group, although there was a large measurement overlap between both groups. Twenty-two parameters were not influenced by the CTP. When analyzed individually, 4 parameters (p1area, p1area1, p2area, and p2area1) had an AUC greater than 0.900. The p2area was the parameter that achieved the largest AUC individually (0.931). The AUC increased to 0.978 when analyzing all parameters together. Of the machine learning algorithms, SVM achieved the best performance when no feature selection strategies were used: sensitivity of 86.8%, specificity of 91.9%, and accuracy of $90.3\% \pm 5.2\%$. All algorithms had a better performance in mild keratoconus detection with the use of feature selection strategies. The highest sensitivity, specificity, and accuracy attained were of 94.1%, 95.6%, and $95.1\% \pm 4.5\%$, respectively. This performance was achieved with a subset of 23 ORA parameters selected by associating SVM with the genetic algorithm. This subset of parameters consisted of CRF, CH, aindex, p1area, p2area, aspect1, uslope2, dslope1, dslope2, w1, h2, mslew1, mslew2, slew1, slew2, p1area1, p2area1, uslope11, uslope21, dslope21, w11, path11 and path21. In conclusion, four ORA parameters were the best for identifying grades I and II keratoconus when used individually. The combination of all parameters improved the exam's performance. The use of machine learning algorithms and feature selection search strategies optimized ORA's detection of mild keratoconus.

Keywords: Cornea. Keratoconus. Corneal biomechanics. Diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático da córnea.....	12
Figura 2 - Camadas da córnea: o epitélio, a membrana de Bowman,.....	13
Figura 3 - Foto de um olho com ceratocone avançado. Pode-se evidenciar a protrusão da córnea, que assume um formato cônico.	14
Figura 4 - Aparelho Ocular Response Analyzer (ORA), que avalia as propriedades biomecânicas da córnea.	16
Figura 5 - À esquerda, representação gráfica do início do exame. O aparelho começa a emitir o jato de ar e um sistema eletro-óptico monitora a deformação corneal, mas a córnea ainda está com seu formato convexo normal. À direita, gráfico do ORA começa a ser gerado.	19
Figura 6 - À esquerda, a córnea é deformada pelo jato de ar, passando por um 1º estado de aplanção. À direita, esse 1º estado de aplanção é traduzido no gráfico do ORA (linha vermelha), denominado de 1º pico de aplanção. A linha verde é a pressão do jato de ar.....	19
Figura 7 - À esquerda, a córnea continua se deformando até atingir um formato côncavo. À direita, esse é o momento em que o jato de ar atinge sua maior pressão (linha verde), enquanto a concavidade da córnea se expressa como uma depressão da linha vermelha.	20
Figura 8 - À esquerda, a bomba de ar é desligada, o jato de ar diminui progressivamente. À direita, a linha verde inicia um declínio, representando redução do jato de ar. A linha vermelha começa a ascender novamente à medida que a córnea volta ao formato inicial.....	20
Figura 9-À esquerda, à medida que a córnea retorna ao seu formato original, ela passa por um segundo estado de aplanção. À direita, esse estado é representado no gráfico como um 2º pico da aplanção. A linha verde representa o jato de ar que continua decrescendo	20
Figura 10 - À esquerda, córnea retornou ao seu estado original, convexo. À direita, gráfico do ORA completo.	21
Figura 11 - O gráfico gerado pelo ORA: a linha azul corresponde à pressão do jato de ar e a vermelha à deformação corneal durante o exame. Vários parâmetros do ORA se baseiam em informações derivadas dos 75% e 50% superiores dos picos de aplanção.....	23
Figura 12 - Correlação entre sistema neural biológico e rede neural artificial. Desenhos esquemáticos do neurônio biológico (A), do neurônio artificial (B), de sinapse do sistema neural biológico (C), e de sinapse em uma rede neural artificial.	29
Figura 13 - Fluxograma dos tipos e subtipos de métodos de seleção automática de atributos.....	32
Figura 14 - Curvas ROC expressam a performance do p2area, do KMI, da análise conjunta dos quatro parâmetros do ORA que obtiveram uma área sob a curva (ASC) maior que 0,900 quando analisados isoladamente, e da análise conjunta de todos os 41 parâmetros do ORA.	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Especificações do Ectasia Risk Score System, que identifica olhos com alto risco de desenvolver ectasia corneal após cirurgia refrativa.	15
Quadro 2 - Descrição dos 41 parâmetros do Ocular Response Analyzer.	22
Quadro 3 - Classificação de Krumeich da severidade do ceratocone.	25
Quadro 4 - Exemplo de matriz de confusão	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores dos 41 parâmetros do Ocular Response Analyzer em pacientes com formas precoce de ceratocone e com córneas normais, e performance de cada um dos parâmetros em separar esses dois grupos.....	41
Tabela 2 - Parâmetros do Ocular Response Analyzer em pacientes com formas precoces de ceratocone e espessura corneal mais fina menor do que 500 µm, com formas precoces de ceratocone e espessura corneal mais fina maior do que 500 µm, e com córneas normais.	44
Tabela 3 - Área sob a curva (ASC) do receiver operating characteristic (ROC) expressando a habilidade de cada parâmetro do ORA em diferenciar córneas normais de ceratocone grau I, e com espessura corneal mais fina (ECF) maior do que 500 µm.	48
Tabela 4 - Performance de algoritmos de aprendizagem de máquina em detectar formas precoce de ceratocone.	49
Tabela 5 - Performance dos algoritmos de aprendizagem de máquina em detectar formas precoce de ceratocone ao se associar estratégias de seleção de atributos..	49
Tabela 6 - A melhor performance em identificar formas precoce de ceratocone atingida por cada algoritmo de aprendizagem de máquina usando estratégias de seleção de atributos e os subgrupos de parâmetros selecionados para atingir essa performance.	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
ASC	Área sob a curva ROC
CH	Histerese corneal, do inglês <i>corneal hysteresis</i>
CRF	Fator de resistência corneal, do inglês <i>Corneal Resistance Factor</i>
Curva ROC	Curva do <i>receiver operating characteristic</i>
DT	Árvore de decisão, do inglês <i>decision tree</i>
ECC	Espessura central da córnea
ECF	Espessura corneal mais fina
EPM	Erro padrão da média
IOPcc	Pressão intraocular compensada pela córnea, do inglês <i>corneal-compensated intraocular pressure</i>
IOPg	Pressão intraocular correlacionada ao Goldman, do inglês <i>Goldman-correlated intraocular pressure</i>
KMI	Keratoconus Match Index
MLP	Perceptron multicamada, do inglês <i>multilayer perceptron</i>
ORA	<i>Ocular Response Analyzer</i> ®
RBFNN	Rede neural de função de base radial, do inglês <i>radial basis function neural network</i>
SVM	Máquina de vetores de suporte, do inglês <i>support vector machine</i>

SUMÁRIO

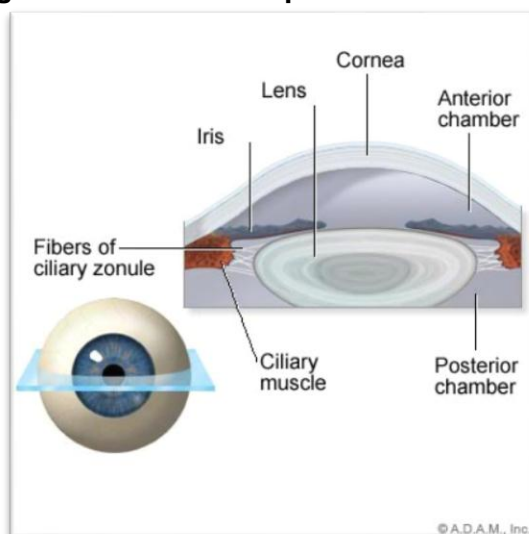
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Ocular Response Analyzer (ORA)	19
2.2 Algoritmos de aprendizagem de máquina	26
2.2.1 Redes neurais	28
2.2.2 Árvore de decisão	30
2.2.3 Máquina de vetores de suporte	30
2.3 Métodos de Seleção Automática de Atributos	31
2.4 Avaliação dos Resultados	33
3 MATERIAL E MÉTODOS	36
3.1 Local do Estudo	36
3.2 Tipo de Estudo	36
3.3 Seleção	36
3.3.1 Critérios de inclusão	36
3.3.2 Critérios de exclusão	36
3.4 Procedimentos	36
3.4.1 Procedimentos técnicos	36
3.4.2 Procedimentos analíticos	37
3.4.2.1 Primeira etapa	38
3.4.2.2 Segunda etapa	39
3.4.2.3 Terceira etapa	39
3.4.3 Procedimentos éticos	40
4 RESULTADOS	41
5 DISCUSSÃO	52
6 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS	58
ANEXO A – TRABALHO PUBLICADO	63
ANEXO B - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	74

1 INTRODUÇÃO

A córnea, parte transparente e anterior do olho, possui basicamente três funções: proteção do conteúdo intraocular; manutenção da forma do olho, e refração da luz (Figura 1). É constituída por cinco camadas: o epitélio, a membrana de Bowman, o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio (Figura 2) (KAUFMAN et al. 2000). Uma sexta camada da córnea, denominada de camada de Dua, foi recentemente descrita, mas ainda é motivo de controversa (DUA et al. 2013).

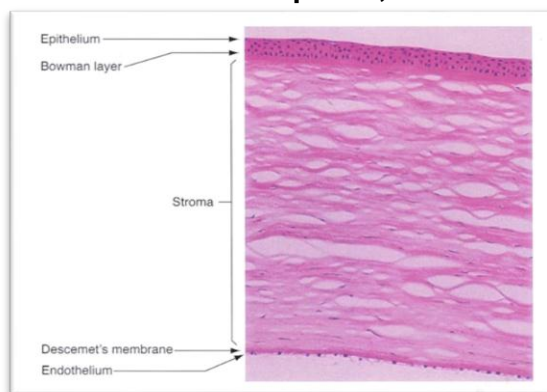
O estroma corresponde a aproximadamente 90% da espessura da córnea, sendo formado por 78% de água, 15% de fibras de colágeno, e 7% de proteoglicanos, outras proteínas e sais (MAURICE, 1984). A estrutura altamente organizada do estroma possibilita a transparência da córnea, essencial para a entrada da luz no olho.

Figura 1 - Desenho esquemático da córnea.



Fonte: A.D.A.M., INC.,2013

Figura 2 - Camadas da córnea: o epitélio, a membrana de Bowman,



Fonte: RABINOWITZ, 1998.

A córnea é um tecido com propriedades viscoelásticas, apresentando viscosidade e elasticidade. A viscosidade é a tendência de um líquido de resistir ao movimento. Quanto maior a viscosidade, mais devagar é a resposta a uma força aplicada (BROWN; CONGDON, 2006). Como o estroma corneal é a camada mais espessa da córnea e tem mais de dois terços de seu peso constituído por água, a córnea se comporta como um tecido viscoso (MAURICE, 1984; BROWN; CONGDON, 2006). Em um material elástico, a força aplicada e a deformação do material seguem uma relação linear, que também é observada quando a força aplicada é removida e o material volta ao seu formato original (BROWN; CONGDON, 2006).

As propriedades viscoelásticas se relacionam com as respostas biomecânicas tempo-dependentes dos tecidos biológicos. São representadas pelos fenômenos de histerese, relaxamento sob estresse e *creep*. Em oposição à dinâmica linear de materiais puramente elásticos, um tecido viscoelástico retorna à sua configuração inicial de uma forma diferente da que foi deformado pela força aplicada, dependendo da velocidade de aplicação desta força. Essa propriedade é a histerese. O relaxamento sob estresse se refere à resposta do tecido à aplicação de uma força crescente seguida pela retirada lenta da mesma, enquanto que o alongamento tempo-dependente que ocorre no tecido quando se aplica uma força progressivamente crescente é o *creep* viscoelástico (DUPPS; WILSON, 2006).

O estroma é a camada mais importante na resposta biomecânica corneal. As fibras de colágeno do estroma se interconectam de forma padronizada, compondo uma base de resistência importante (EHLERS, 1966; STUDER et al. 2010). Os proteoglicanos organizam a junção e o espaçamento entre as fibras de colágeno (CHAKRAVARTI et al. 1998), também influenciando na biomecânica da córnea.

Algumas doenças corneais, como o ceratocone, alteram a sua estrutura molecular, podendo causar repercussões biomecânicas (RABINOWITZ, 1998; DUPPS; WILSON, 2006). O ceratocone é a ectasia corneal primária mais comum, tendo uma prevalência estimada na população variando de 50 a 230 pessoas por 100.000 habitantes. Ainda não se sabe a etiopatogenia da doença. Geralmente é diagnosticada na segunda década de vida, afetando igualmente pessoas de ambos os sexos e de diferentes raças (ROMERO-JIMENEZ; SANTODOMINGO-RUBIDO; WOLFFSOHN, 2010). A doença é bilateral, apesar de ser assimétrica. É caracterizada por um afinamento corneal progressivo e protrusão (Figura 3). O estroma corneal vai sendo compactado, há perda na organização e na quantidade de fibras de colágeno, e há coexistência entre fibroblastos e ceratócitos normais e em degeneração (RABINOWITZ, 1998).

Figura 3 - Foto de um olho com ceratocone avançado. Pode-se evidenciar a protrusão da córnea, que assume um formato cônico.



Fonte: MACSAI et al, 2008.

A cirurgia refrativa é um procedimento cada vez mais realizado em todo o mundo para a correção de erros refrativos, como miopia, hipermetropia, astigmatismo e presbiopia. Apesar dessa cirurgia envolver alta tecnologia e atingir ótimos resultados visuais, ela é contraindicada em pacientes suscetíveis a desenvolver ceratocone e naqueles já com a doença, uma vez que pode precipitar o início do ceratocone ou acelerar sua progressão por fragilizar ainda mais uma córnea biomecanicamente mais sensível (RABINOWITZ, 1998; RANDLEMAN, 2006). Por essa razão, nas últimas décadas tem sido desenvolvidos métodos para identificar os pacientes com córneas suscetíveis à ectasia ou com ceratocone subclínico na triagem dos pacientes para a cirurgia refrativa.

O *Ectasia Risk Score System* (ERSS) foi criado para identificar os pacientes de alto risco para ectasia após cirurgia refrativa. O ERSS é baseado na topografia

corneal, espessura central da córnea, idade do paciente, previsão da espessura do leito estromal residual e equivalente esférico da refração dinâmica (Quadro 1). Os pontos são cumulativos. Um paciente com 0 a 2 pontos é classificado como tendo baixo risco de desenvolver ectasia após cirurgia refrativa. O risco é moderado quando se tem 3 pontos e alto quando se tem 4 pontos. Apesar desse escore ter se mostrado útil na maioria dos casos (RANDLEMAN; TRATTLER; STULTING, 2008), há pacientes que desenvolveram ectasia após a cirurgia mesmo tendo um escore baixo e outros pacientes que não tiveram essa complicação pós-operatória apesar de terem um escore que contraindicava a cirurgia (KLEIN et al. 2006; AMBROSIO et al. 2010), evidenciando a necessidade de melhorar os métodos de triagem dos pacientes para cirurgia refrativa.

Quadro 1 - Especificações do Ectasia Risk Score System, que identifica olhos com alto risco de desenvolver ectasia corneal após cirurgia refrativa.

Parâmetro	Pontos				
	4	3	2	1	0
Topografia	Topografia anormal	Padrão de elevação inferior/eixo radial oblíquo		Gravata de borboleta assimétrica	Normal/ Gravata de borboleta simétrica
Espessura do leito estromal (μ)	< 240	240 – 259	260 – 279	280 – 299	\geq 300
Idade (anos)		18 – 21	22 – 25	26 – 29	\geq 30
Espessura corneal (μ)	< 450	451 – 480	481 – 510		\geq 510
Equivalente esférico da refração dinâmica (dioptrias)	> -14	-12 – -14	-10 – -12	-8 – -10	< -8

Fonte: RANDLEMAN, 2008.

Atualmente, os exames padrão-ouro para identificação de ceratocone são a topografia e a tomografia corneais. Entretanto, fases muito precoces da doença e a forma subclínica ainda são desafios diagnósticos. O uso de tomografia de coerência óptica para identificação de ceratocone já foi descrito na literatura (LI et al. 2012).

Outros estudos investigaram alguns critérios biomecânicos corneais, obtendo diferenças entre córneas normais, córneas contralaterais com topografia normal de pacientes com ceratocone no outro olho e córnea contralateral não operada com ectasia após cirurgia refrativa no outro olho (ou seja, três grupos de córnea aparentemente normais, quando na verdade duas tinham predisposição à ectasia corneal) (AMBROSIO et al. 2009, 2010). Esses resultados demonstram a importância do estudo da biomecânica corneal para entendermos melhor as propriedades da córnea e melhorarmos a triagem dos pacientes para a cirurgia refrativa.

O *Ocular Response Analyzer* (ORA, *Reichert Ophthalmic Instruments*, Depew, NY, USA) é um aparelho disponível comercialmente que utiliza um processo dinâmico de aplanção bidirecional para quantificar propriedades biomecânicas corneais e determinar a pressão intraocular (PIO) in vivo (Figura 4) (LUCE, 2005). Ele investiga a resposta tecidual macroscópica à um jato de ar, a aceleração da superfície e o atraso da aplanção corneal (TOUBOUL et al. 2011). Quatro parâmetros do ORA foram originalmente colocados à disposição do oftalmologista: histerese corneal (CH), fator de resistência corneal (CRF), PIO correlacionada ao Goldmann (IOPg) e PIO compensada pela córnea (IOPcc). Outros 37 parâmetros são gerados a partir do gráfico do ORA (MIKIELEWICZ et al. 2011).

Figura 4 - Aparelho Ocular Response Analyzer (ORA), que avalia as propriedades biomecânicas da córnea.



Fonte: REICHERT TECHNOLOGIES, 2013.

A investigação de alguns parâmetros do ORA isoladamente em córneas com ceratocone evidenciou que apesar dessas córneas terem um valor médio estatisticamente inferior ao de córneas normais, há uma grande sobreposição de

valores entre esses dois grupos, comprometendo a performance do exame em separar córneas normais de córneas doentes (FONTES et al. 2010a, 2011; TOUBOUL et al. 2011). Entretanto, já foi demonstrado ao estudar outros exames que um parâmetro de pouca importância quando utilizado de forma independente pode melhorar significativamente o desempenho do teste quando analisado com outros parâmetros (GUYON; ELISSEEFF, 2003).

A aprendizagem de máquina é um ramo da inteligência artificial e tem como um dos principais objetivos aprender a reconhecer de forma automática padrões complexos entre variáveis e tomar decisões inteligentes baseadas em um banco de dados (MITCHELL, 1997). Estudos prévios utilizando aprendizagem de máquina para classificar córneas em normal ou com ceratocone podem ser encontrados na literatura e obtiveram bons resultados (MAEDA et al. 1994; MAEDA; KLYCE; SMOLEK, 1995; SMOLEK; KLYCE, 1997; SOUZA et al. 2010). Entretanto, esses estudos investigaram parâmetros de exames corneais estáticos, como topografia e tomografia.

Diferentemente, a proposta do presente estudo é investigar o ORA, um exame relacionado à resposta corneal dinâmica. Este estudo teve como objetivo geral otimizar a performance do ORA na diferenciação entre pacientes normais e com formas precoce de ceratocone através do uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos.

Os objetivos específicos foram:

- Determinar o valor de cada parâmetro do ORA em formas leves de ceratocone e em córneas normais, comparando esses dois grupos;
- Avaliar a influência da espessura corneal mais fina (ECF) no valor de cada parâmetro do ORA;
- Investigar a performance do ORA em diferenciar fases precoces de ceratocone de córneas normais usando cada um dos parâmetros isoladamente;
- Determinar a capacidade do *Keratoconus Match Index* (KMI) em distinguir córneas normais de córneas com formas leves de ceratocone;
- Avaliar o possível benefício da análise conjunta de todos os parâmetros do ORA através de algoritmos de aprendizagem de máquina para

diferenciação entre pacientes normais e com formas precoces de ceratocone;

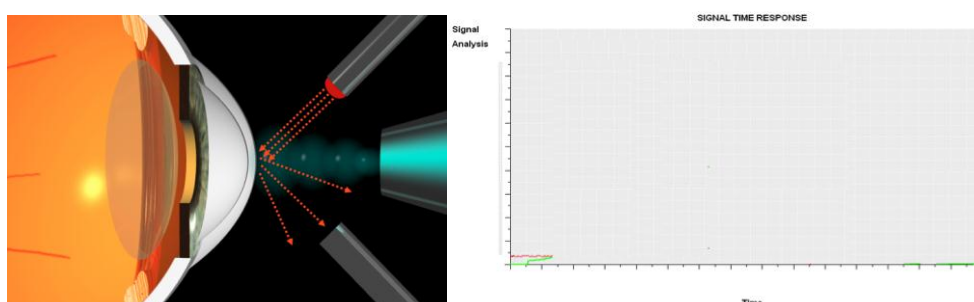
- Investigar a possível otimização da performance do ORA na diferenciação entre pacientes normais e com formas precoces de ceratocone através do uso de estratégias de seleção de atributos para identificar o subgrupo de parâmetros mais relevante do ORA para separar esses dois grupos de pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Ocular Response Analyzer (ORA)

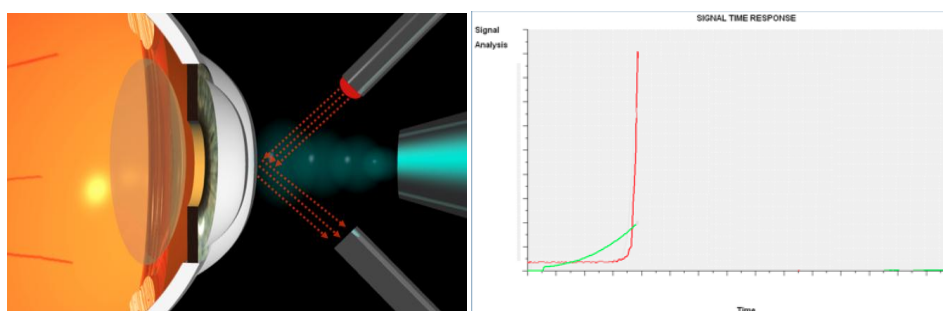
O ORA foi inicialmente descrito por Luce em 2005. Este aparelho emite um jato de ar preciso, que aplica uma força à córnea, resultando em sua deformação (Figuras 5 a 10). A córnea passa por um primeiro estado de aplanação e continua se deformando até assumir um formato discretamente côncavo. A bomba de ar é desligada milissegundos após a primeira aplanação e a pressão do ar diminui progressivamente, a córnea passa por um segundo estado de aplanação e retorna à sua forma convexa original. Um sistema eletro-óptico monitora as deformações corneais nos 3 mm centrais e gera o gráfico do ORA (LUCE, 2005).

Figura 5 - À esquerda, representação gráfica do início do exame. O aparelho começa a emitir o jato de ar e um sistema eletro-óptico monitora a deformação corneal, mas a córnea ainda está com seu formato convexo normal. À direita, gráfico do ORA começa a ser gerado.



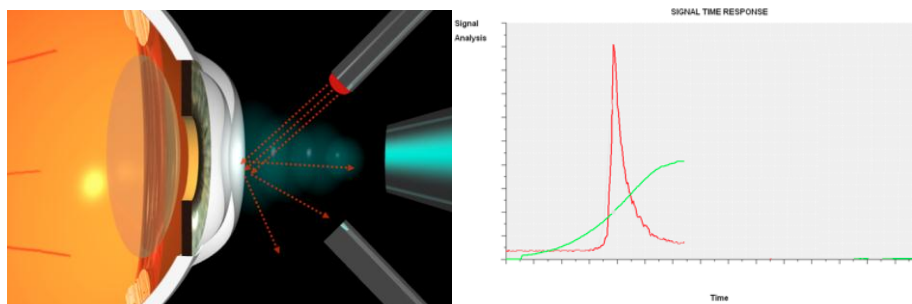
Fonte: Adaptado de FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD, 2013.

Figura 6 - À esquerda, a córnea é deformada pelo jato de ar, passando por um 1º estado de aplanação. À direita, esse 1º estado de aplanação é traduzido no gráfico do ORA (linha vermelha), denominado de 1º pico de aplanação. A linha verde é a pressão do jato de ar.



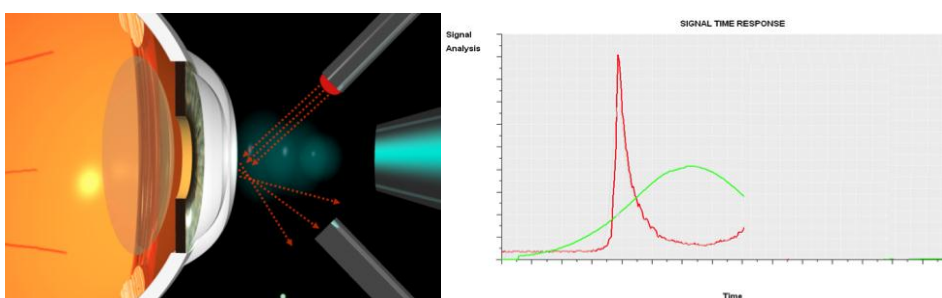
Fonte: Adaptado de FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD, 2013.

Figura 7 - À esquerda, a córnea continua se deformando até atingir um formato côncavo. À direita, esse é o momento em que o jato de ar atinge sua maior pressão (linha verde), enquanto a concavidade da córnea se expressa como uma depressão da linha vermelha.



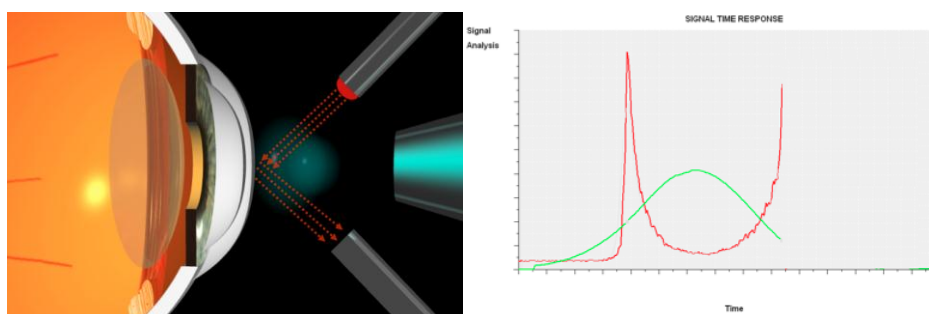
Fonte: Adaptado de FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD, 2013.

Figura 8 - À esquerda, a bomba de ar é desligada, o jato de ar diminui progressivamente. À direita, a linha verde inicia um declínio, representando redução do jato de ar. A linha vermelha começa a ascender novamente à medida que a córnea volta ao formato inicial.



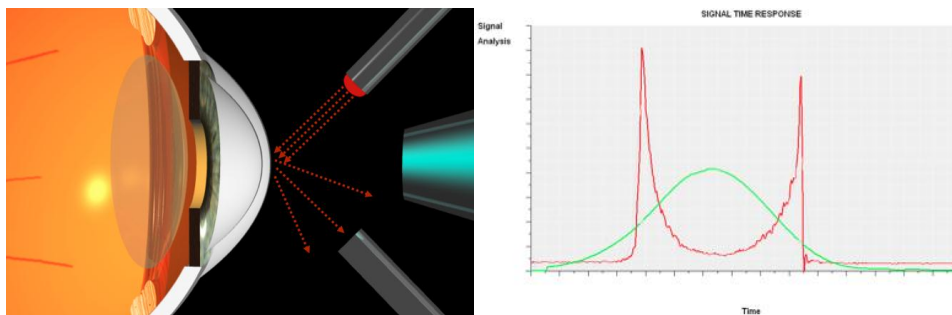
Fonte: Adaptado de FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD, 2013.

Figura 9 - À esquerda, à medida que a córnea retorna ao seu formato original, ela passa por um segundo estado de aplanação. À direita, esse estado é representado no gráfico como um 2º pico da aplanação. A linha verde representa o jato de ar que continua decrescendo



Fonte: Adaptado de FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD, 2013.

Figura 10 - À esquerda, córnea retornou ao seu estado original, convexo. À direita, gráfico do ORA completo.



Fonte: Adaptado de FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD, 2013.

Dois medidas independentes de pressão de ar são aferidas no momento do primeiro e do segundo estado de aplanção da córnea, sendo denominadas P1 e P2. Os valores de P1 e P2 são diferentes devido à absorção de energia determinada pelas propriedades viscoelásticas da córnea. A diferença entre eles é o parâmetro CH do ORA. A média de P1 e P2 é o parâmetro IOPg, que se correlaciona ao valor da PIO aferido pelo tonômetro de Goldman (LUCÉ, 2005; EHRLICH et al. 2010). O parâmetro IOPcc é uma medida da PIO que se baseia na CH para determinar um valor de pressão menos afetado por propriedades corneais, como a espessura central da córnea (ECC). O parâmetro CRF é calculado utilizando um algoritmo proprietário da *Reichert Ophthalmic Instruments*, sendo um indicador da resistência corneal geral (ORTIZ et al. 2007).

Além desses quatro parâmetros que foram inicialmente introduzidos na prática clínica, outros 37 parâmetros são derivados do gráfico do ORA (Quadro 2). Eles são a representação matemática do gráfico, não correspondendo à propriedades biomecânicas corneais específicas. Alguns desses parâmetros expressam características dos 75% superiores dos picos de aplanção (Figura 11). Eles representam à área sob a curva; as partes ascendentes da curva; as partes descendentes da curva; a espessura, a altura e a razão entre os picos de aplanção; o comprimento dos picos de aplanção; a irregularidade dos picos; a irregularidade da curva entre os picos, e seis outros parâmetros específicos (dive1, dive2, mslew1, mslew2, slew1, slew2). Um outro grupo de parâmetros descreve algumas dessas mesmas características, porém se referem aos 50% superiores dos picos de aplanção (Figura 11) (MIKIELEWICZ et al. 2011).

Quadro 2 - Descrição dos 41 parâmetros do Ocular Response Analyzer.

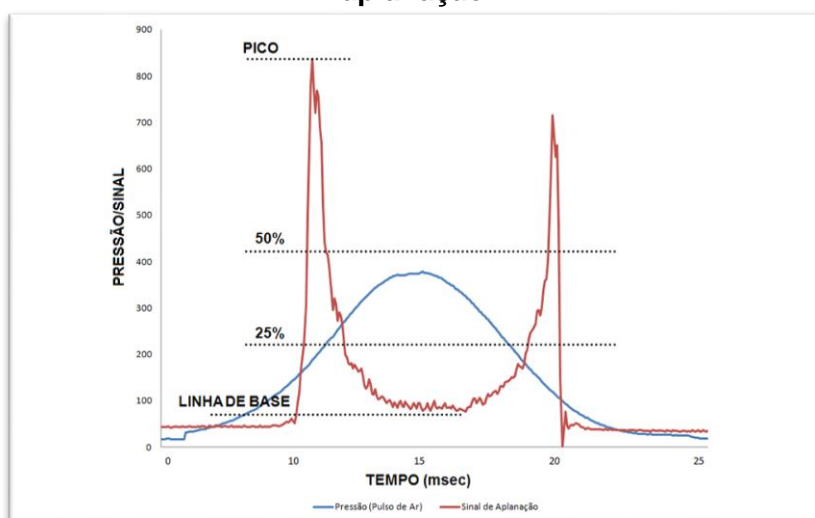
Parâmetro	Descrição
aindex	Irregularidade dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
aplhf	Irregularidade na região entre os picos
aspect1	Razão entre altura e espessura dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
aspect11	Razão entre altura e espessura dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção
aspect2	Razão entre altura e espessura dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
aspect21	Razão entre altura e espessura dos 50% superiores do segundo pico de aplanção
bindex	Irregularidade dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
CH	Diferença entre as duas pressões de ar no momento das aplanções da córnea (P1 e P2). Representa o retardo corneal causado pela viscoelasticidade da córnea. Reflete a capacidade do tecido corneal de absorver e dissipar energia
CRF	Calculado usando um algoritmo proprietário. É um indicador geral de resistência corneal
dive1	Valor absoluto do decréscimo monotônico na parte decrescente do primeiro pico de aplanção, a partir do valor do pico
dive2	Valor absoluto do decréscimo monotônico na parte decrescente do segundo pico de aplanção, a partir do valor do pico
dslope1	Declive dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
dslope11	Declive dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção
dslope2	Declive dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
dslope21	Declive dos 50% superiores do segundo pico de aplanção
h1	Altura dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
h11	Altura dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção
h2	Altura dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
h21	Altura dos 50% superiores do segundo pico de aplanção
IOPcc	Usa o CH para determinar o valor de pressão intraocular menos influenciado por propriedades corneais, como espessura central da corneal
IOPg	A média das duas pressões de ar no momento das aplanções da córnea (P1 e P2). Correlaciona-se com os valores aferidos pelo tonômetro de Goldmann
mslew1	Maior aumento isolado na elevação do primeiro pico de aplanção
mslew2	Maior aumento isolado na elevação do segundo pico de aplanção
path1	Comprimento dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
path11	Comprimento dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção

path2	Comprimento dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
path21	Comprimento dos 50% superiores do segundo pico de aplanção
p1area	Área sob a curva dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
p1area1	Área sob a curva dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção
p2area	Área sob a curva dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
p2area1	Área sob a curva dos 50% superiores do segundo pico de aplanção
slew1	Razão de dive1 (valor de dive1 dividido pela largura da região de dive1)
slew2	Razão de dive2 (valor de dive2 dividido pela largura da região de dive2)
uslope1	Aclive dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
uslope11	Aclive dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção
uslope2	Aclive dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
uslope21	Aclive dos 50% superiores do segundo pico de aplanção
w1	Espessura dos 75% superiores do primeiro pico de aplanção
w11	Espessura dos 50% superiores do primeiro pico de aplanção
w2	Espessura dos 75% superiores do segundo pico de aplanção
w21	Espessura dos 50% superiores do segundo pico de aplanção

CH: histerese corneal; CRF: fator de resistência corneal; IOPg: pressão intraocular correlacionada à medida pelo tonômetro de Goldmann; IOPcc: pressão intraocular compensada pela córnea

Fonte: Autora, 2013.

Figura 11 - O gráfico gerado pelo ORA: a linha azul corresponde à pressão do jato de ar e a vermelha à deformação corneal durante o exame. Vários parâmetros do ORA se baseiam em informações derivadas dos 75% e 50% superiores dos picos de aplanção.



Fonte: Autora, 2013.

O ORA também origina o KMI, que é um índice derivado de 7 parâmetros do ORA usando um algoritmo proprietário. Ele representa a similaridade da curva do

gráfico do ORA de um determinado olho com as características médias das curvas de vários olhos com ceratocone.

Em 2010a, Fontes et al. compararam os valores de CH e de CRF entre córneas normais e com ceratocone. Os pacientes de ambos os grupos foram pareados quanto ao sexo e a idade, variáveis já previamente demonstradas como influenciando a biomecânica corneal (FONTES et al. 2008; ZAREI-GHANAVATI et al. 2012). A média da CH no grupo de ceratocone foi de $8,23 \pm 1,51$ (amplitude de variação: 4,60 a 11,80) e no grupo de córneas normais foi de $10,13 \pm 1,75$ (amplitude de variação: 5,95 a 14,58). A média do CRF no grupo de ceratocone e no grupo de córneas normais foi de $7,46 \pm 1,76$ (amplitude de variação: 2,80 a 11,20) e $10,06 \pm 1,97$ (amplitude de variação: 5,45 a 15,10), respectivamente. Apesar das córneas com ceratocone terem um valor médio de CH e de CRF estatisticamente menor do que as córneas normais (CH: $P = 0$; CRF: $P = 0$), uma grande sobreposição de medidas foi observada entre esses dois grupos, comprometendo a performance do exame em separar córneas normais de córneas doentes. A sensibilidade, especificidade e acurácia em separar os grupos foi de 79,2%, 70,9% e 74,82%, respectivamente, quando se usou a CH. O CRF obteve uma sensibilidade de 77,9%, uma especificidade de 75,6% e uma acurácia de 76,69% (FONTES et al. 2008).

Posteriormente foi realizado um outro estudo com uma metodologia semelhante ao trabalho citado acima, investigando o uso de CH e de CRF para separar córneas normais de ceratocone (FONTES et al. 2011). Nesse estudo, os grupos foram pareados quanto à sexo, idade e ECC, uma vez que esta última variável também influencia a biomecânica corneal (FONTES et al. 2008; TOUBOUL et al. 2008; SCHWEITZER et al. 2010; ZAREI-GHANAVATI et al. 2012). Apesar desse novo critério de seleção de pacientes, os resultados do trabalho foram semelhantes aos do estudo prévio, desencorajando o uso isolado de CH e de CRF para determinar se um paciente tem ou não ceratocone (FONTES et al. 2011).

O ceratocone, por ser uma doença progressiva, pode ser classificado segundo a severidade do quadro apresentado pelo paciente. A classificação de Krumeich é comumente utilizada para este fim. Baseando-se na ceratometria média, espessura corneal no ponto mais fino, equivalente esférico e presença ou ausência de cicatriz corneal central, o ceratocone é classificado em graus de I a IV (Quadro 3).

O grau IV representa a fase mais avançada da doença (KRUMEICH; DANIEL; KNULLE, 1998; SINJAB, 2012). Os ceratocones graus III e IV não representam um desafio diagnóstico e podem inclusive interferir no exame do ORA devido à presença de irregularidades na superfície corneal ou de cicatrizes na córnea. Por essas razões, alguns estudos excluíram pacientes com esses graus mais avançados para avaliar a performance do ORA em identificar fases mais precoces da doença (graus I e II) (FONTES et al. 2010b; TOUBOUL et al. 2011).

Quadro 3 - 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.

A CH e o CRF foram objetivos de um outro estudo do grupo de Fontes que incluiu apenas pacientes com graus I e II de ceratocone, pareados por sexo e idade com pacientes com córneas normais (FONTES et al. 2010a). A média da CH no grupo de estudo foi de $8,50 \pm 1,36$ (amplitude de variação: 5,71 a 11,80) e no grupo controle foi de $10,17 \pm 1,79$ (amplitude de variação: 5,95 a 14,58). A média do CRF em olhos com ceratocone e em córneas normais foi de $7,85 \pm 1,49$ (amplitude de variação: 5,01 a 11,20) e $10,13 \pm 2,0$ (amplitude de variação: 5,45 a 15,10), respectivamente. Esses resultados foram muito semelhantes ao estudo prévio em que os autores incluíram todos os graus de ceratocone (FONTES et al. 2010a). Novamente, a média de CH e CRF foi menor em olhos do grupo de estudo, apesar de ter sido incluído apenas olhos com formas leves da doença, mas ainda foi observado uma sobreposição de valores importante entre os grupos. Essa sobreposição prejudicou a performance do exame. Ao usar a CH isoladamente para identificar graus leves de ceratocone, o ORA atingiu uma sensibilidade de 87,0%, uma especificidade de 65,0% e uma acurácia de 74,83%. O uso do CRF resultou em uma sensibilidade de 90,5%, especificidade de 66,0% e acurácia de 76,97% (FONTES et al. 2010b).

Além da CH e do CRF, o IOPg, o IOPcc, o h1 e o h2 também foram investigados previamente em pacientes com córneas normais e com formas precoces de ceratocone (TOUBOUL et al. 2011). Os autores controlaram a variável ECC ao limitá-la à variação de 500 a 600 μm , excluindo, dessa forma, córneas finas ou grossas. Os grupos eram semelhantes quanto à idade. Todos os parâmetros estudados apresentaram um valor médio estatisticamente inferior em córneas com ceratocone. Entretanto, houve novamente uma sobreposição expressiva de valores entre os grupos, diminuindo a performance do teste em diferenciar formas leves de ceratocone de córneas normais. A CH atingiu uma sensibilidade de 66,0% e especificidade de 68,0% ao diferenciar os grupos; o CRF apresentou uma sensibilidade de 71,8% e especificidade de 77,3%; o h1 atingiu uma sensibilidade de 71,8% e especificidade de 73,2%, e o h2 apresentou uma sensibilidade de 66,0% e especificidade de 67,0%. A curva do *receiver operating characteristic* (ROC) foi gerada para cada parâmetro e a área sob a curva (ASC) da CH foi 0,68; do CRF foi 0,79; do h1 foi 0,81 e do h2 foi 0,72, evidenciando a limitação do uso isolado de cada um desses parâmetros para identificar formas leves de ceratocone (TOUBOUL et al. 2011).

Mikielewicz et al. (2011) também utilizaram a curva ROC para avaliar a performance de vários parâmetros do ORA isoladamente em identificar graus leves de ceratocone. Eles incluíram no estudo CH, CRF, os parâmetros derivados dos 50% e 75% superiores dos picos de aplanção e três novos parâmetros temporais gerados pelos próprios autores. Os parâmetros que atingiram uma ASC maior do que 0,900 foram considerados como tendo uma excelente habilidade em distinguir entre formas precoces de ceratocone e córneas normais. Doze parâmetros preencheram esse critério: CRF, CH, p1area, p2area, h1, h2, dive2, p1area1, p2area1, h11, h21 e time1. Destes, a maior ASC foi atingida por CRF e p2area, ambos com ASC de 0,968. Seis parâmetros (bindex, w1, w2, dslope11, dslope21 e path21) tiveram uma performance ruim, definida pelos autores como ASC menor que 0,700 (MIKIELEWICZ et al. 2011).

2.2 Algoritmos de aprendizagem de máquina

A aprendizagem de máquina é um ramo da inteligência artificial que visa aprender a reconhecer de forma automática padrões complexos entre variáveis e tomar decisões inteligentes baseadas na experiência, muitas vezes registrada em um banco de dados (MITCHELL, 1997). Ela se baseia no princípio de indução, recebendo atributos de entrada e utilizando um subconjunto dos objetos para treinamento e identificação de padrões. O aprendizado é utilizado tanto para agir e tomar decisões, como para melhorar a performance do modelo (RUSSELL; NORVIG, 2004).

Objetos similares são agrupados em classes e regras podem ser formuladas para definir as classes de novos objetos (FACELI et al. 2011). Parte-se então para uma segunda etapa, denominada de fase de teste, em que as regras geradas serão validadas com objetos novos, que não foram usados para treinar o modelo. O método de validação mais utilizado é o de validação cruzada. Nesse, o conjunto total de casos é dividido em r subconjuntos de tamanho aproximadamente iguais. Essa divisão é aleatória, porém respeita a distribuição de classes do conjunto total. Um subconjunto é separado para teste e o treinamento ocorre nos demais. Repete-se este processo r vezes, testando uma vez com cada subconjunto. A taxa de erro do modelo é a média das taxas de erro dos testes com os subconjuntos (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2007; FACELI et al. 2011).

Há três estratégias principais de aprendizagem de máquina: aprendizagem supervisionada, aprendizagem não supervisionada e aprendizagem por reforço. Na aprendizagem supervisionada, o algoritmo é provido de casos em que se sabe o atributo de saída. Ele utiliza esses casos para treinamento e, através da monitoração de acertos e erros, consegue identificar padrões. A aprendizagem supervisionada é subdividida em: (1) regressão, em que se prediz classes do tipo numérica, de valores contínuos; e (2) classificação, em que se prediz uma classe definida por um rótulo ou conceito, como ceratocone e córnea normal. Exemplos de algoritmos que se baseiam nos princípios de aprendizagem supervisionada: árvore de decisão (DT), perceptron multicamadas (MLP) e máquina de vetores de suporte (SVM). Na aprendizagem não supervisionada, o algoritmo não é alimentado com casos já classificados para usar no treinamento, precisando identificar padrões no meio de toda a base de dados. Este tipo de aprendizagem tem três subdivisões: agrupamento, associação e sumarização. Exemplos de algoritmos que se baseiam

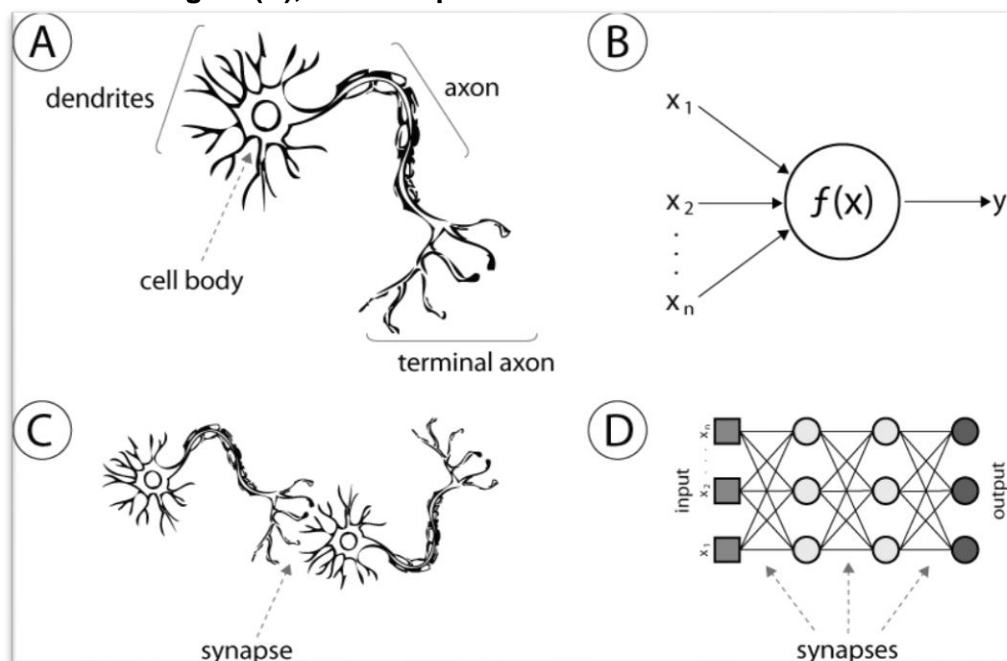
nos princípios de aprendizagem não supervisionada: *c-means*, *k-means* e rede neural auto-organizável. Na aprendizagem por reforço, o aprendizado ocorre a partir da interação com o ambiente, baseado em tentativas, erros e acertos. Através das interações e da resposta do ambiente, o modelo descobre as relações de causa e efeito (BISHOP, 2007; FACELI et al. 2011).

O problema abordado neste trabalho é de classificação, uma vez que se objetivou diferenciar olhos normais daqueles com formas precoce de ceratocone. Por isso, será dado ênfase aos principais algoritmos de aprendizagem de máquina de classificação e de seleção de atributos utilizados neste trabalho.

2.2.1 Redes neurais

Dentre os algoritmos de aprendizagem de máquina, as redes neurais são uma ferramenta poderosa para reconhecer padrões e classificar dados. Elas utilizam o mesmo princípio funcional do sistema neural biológico para classificar corretamente os casos estudados (por exemplo, separar os casos em córneas normais versus com ceratocone). Redes neurais são formadas por uma ou por várias camadas de neurônios, consistindo geralmente de uma camada de neurônios artificiais de entrada, uma ou mais camadas de neurônios intermediários, denominadas camadas escondidas ou ocultas, e uma camada de neurônios de saída (Figura 12). A camada de entrada recebe os dados, as camadas intermediárias processam os dados e a camada de saída conclui e apresenta o resultado final (FACELI et al. 2011; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

Figura 12 - Correlação entre sistema neural biológico e rede neural artificial. Desenhos esquemáticos do neurônio biológico (A), do neurônio artificial (B), de sinapse do sistema neural biológico (C), e de sinapse em uma rede neural artificial.



Fonte: SUZUKI, 2013.

O MLP é um tipo de rede neural. Na fase de treinamento ele utiliza a técnica de aprendizagem supervisionada *backpropagation*, em que os pesos das conexões entre os neurônios são elementos fundamentais. Estes pesos são ajustados para minimizar a diferença entre o valor estimado de saída e o valor real de saída (WITTEN; FRANK; HALL, 2011; HU et al. 2012). Em sua arquitetura mais comum, todos os seus neurônios de uma camada são conectados a todos os neurônios da próxima camada (FACELI et al. 2011).

Apesar do MLP ser o tipo de rede neural mais representativa e mais utilizada no processo de reconhecimento de padrões entre variáveis na aprendizagem supervisionada, outros algoritmos tem sido propostos. A rede neural de função de base radial (RBFNN) difere do MLP em relação à maneira como as camadas intermediárias fazem os cálculos. O MLP realiza seu aprendizado utilizando uma técnica de aproximação estocástica, enquanto que a RBFNN emprega uma técnica de aproximação de função em um espaço multidimensional. Na RBFNN o problema de aprendizado é levado a encontrar uma superfície em um espaço multidimensional, de forma que essa superfície forneça o melhor ajuste aos dados de treinamento (HAYKIN, 1999). Enquanto que o MLP analisa o problema como um todo para resolvê-lo, a RBFNN divide o problema em partes para analisá-lo.

Na RBFNN, cada unidade intermediária se conecta a um ponto de entrada e sua ativação por um ponto depende da distancia entre os pontos e depende do ponto em si. Uma função de transformação não linear, comumente uma função de ativação Gaussiana, converte essa distancia em uma medida de similaridade. Os pontos na camada intermediária onde uma unidade intermediária produz a mesma ativação formam uma hiperesfera ou hiperelipsoide, enquanto que no MLP isso é denominado hiperplano. A camada de saída da RBFNN aplica uma transformação linear do espaço intermediário para o espaço de saída, e fornece a saída da rede para o padrão de entrada recebido. A aplicação de uma transformação não linear seguida de uma transformação linear é justificada pelo fato de um problema com padrão complexo de classificação ser mais provavelmente separável de forma linear no espaço de alta dimensão (HAYKIN, 1999; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

2.2.2 Árvore de decisão

A DT é outro algoritmo de aprendizagem de máquina. Ela começa com um conjunto de casos divididos em classes (por exemplo córneas normais versus com ceratocone). De todos os atributos estudados, aquele que melhor divide os casos em suas respectivas classes é escolhido para ser o primeiro nó, e os casos são divididos com base no valor do atributo. Esse processo é aplicado sucessivamente para cada subgrupo criado, e termina quando todos os exemplos em um dado subgrupo são da mesma classe ou quando o resultado de divisão não pode ser melhorado. O resultado de todo o processo é expresso através de uma árvore, em que cada nó especifica um atributo e cada ramo que nasce de um nó especifica um valor de corte para aquele atributo. Nós terminais (folhas) da árvore correspondem a casos de uma mesma classe ou casos em que nenhum atributo disponível foi capaz de continuar subclassificando-os (MINGERS, 1982).

2.2.3 Máquina de vetores de suporte

SVM é um algoritmo de aprendizagem de máquina que pode ser usado para classificação e regressão. Após mapear o espaço de entrada em um espaço de alta dimensão, a SVM usa uma função kernel (ou núcleo) para achar o hiperplano que

maximiza a separação entre as duas classes. A SVM tem como objetivo identificar uma função que aproxima os pontos de treinamento através da diminuição do erro de predição. Ao minimizar o erro, o risco de sobreajustamento diminui através da busca simultânea de uma maximização do achatamento da função (PLATT, 1998; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

2.3 Métodos de Seleção Automática de Atributos

Os métodos de seleção automática de atributos são utilizados para selecionar o conjunto de parâmetros mais importantes para a solução de um problema, pois a presença de muitos atributos induzem os modelos de aprendizagem de máquina a super-ajustar e a caírem na maldição da dimensionalidade. Esses métodos facilitam a visualização e a compreensão dos dados, diminuem os requisitos de mensurações e de armazenamento, diminuem o tempo de treinamento, e desafiam a maldição da dimensionalidade, melhorando a performance da predição (GUYON; ELISSEEFF, 2003; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

Os métodos de seleção automática de atributos se dividem em: (1) classificação de atributos, em que a classificação é baseada em pontuação e os atributos que não atingem uma pontuação mínima de performance individualmente são excluídos, e (2) seleção de um subgrupo de atributos, em que se utiliza diversas estratégias para identificar o melhor subgrupo de atributos. De uma forma geral, os atributos são definidos como relevantes quando se correlacionam fortemente com uma classe específica ou quando fazem parte de um subgrupo de atributos que se correlaciona fortemente com uma classe específica (JOHN; KAHAVI; PFLEGER, 1994). Guyon e Elisseeff (2003) defendem o conceito de que é mais efetivo selecionar um subgrupo de atributos que juntos otimizam a performance do modelo, do que classificar atributos baseando-se nas suas performances individuais.

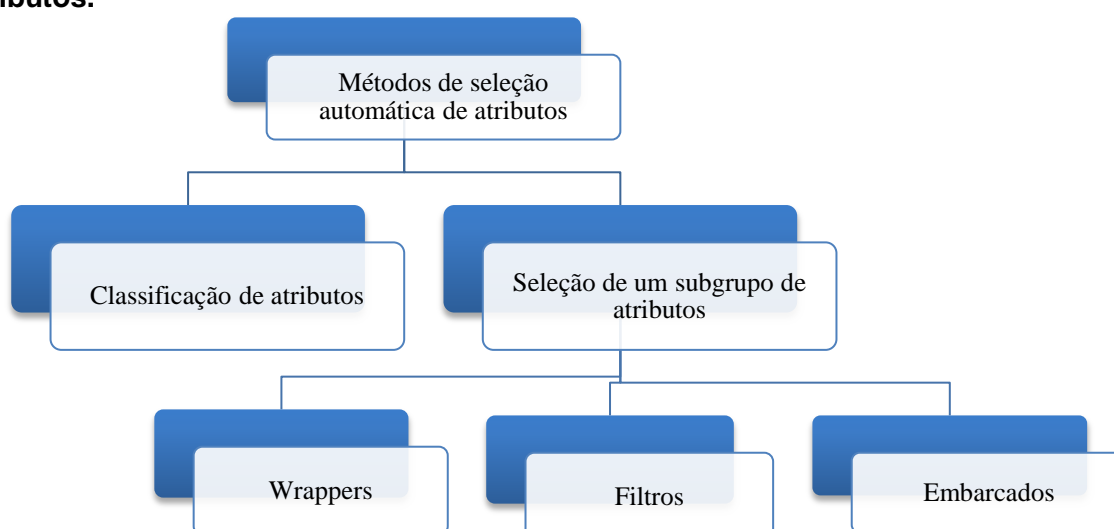
O método de seleção de um subgrupo de atributos se subdivide em *wrappers*, filtros e embarcados (Figura 13). Os *wrappers* utilizam o algoritmo de aprendizagem de máquina escolhido como uma caixa preta para avaliar as combinações entre os atributos, definir a performance dos subgrupos e identificar o melhor subgrupo para solucionar o problema. Eles exploram a possível interdependência entre os atributos, e podem utilizar estratégias de busca de atributos tipo *greedy* para formar os

subgrupos e serem mais eficientes. Essas estratégias de busca de atributos tipo *greedy* são, por exemplo, o *forward selection* e o *backward elimination*.

Os filtros selecionam um subgrupo de atributos numa etapa do pré-processamento dos dados, independente do algoritmo de aprendizagem escolhido. Como eles não dependem do algoritmo, são geralmente mais rápidos. Estimam um índice de relevância para cada atributo individualmente, que reflete a importância do atributo de forma isolada para a solução do problema. Ignoram a possibilidade de interdependência de atributos, podendo não identificar o melhor subgrupo de atributos para a solução. Entretanto, são teoricamente menos propensos a superajustes (GUYON; ELISSEEFF, 2003).

Os embarcados são métodos variáveis de seleção de atributos incluídos no processo de treinamento, geralmente específicos para o algoritmo de aprendizagem de máquina estudado. Selecionam atributos baseados em critérios gerados durante o processo de aprendizagem do algoritmo em questão. Por não recomeçarem o treinamento do algoritmo do zero toda vez que testam um subgrupo, eles teoricamente atingem a solução mais rapidamente. Assim como os *wrappers*, eles podem utilizar estratégias de busca de atributos tipo *greedy* para formar os subgrupos (GUYON; ELISSEEFF, 2003).

Figura 13 - Fluxograma dos tipos e subtipos de métodos de seleção automática de atributos.



Fonte: Autora, 2013.

Em relação às estratégias de busca de atributos, há várias, incluindo as tipo *greedy*, como *forward selection* e *backward elimination*, e também a busca através

do uso de algoritmo genético (LEARDI; BOGGIA; TERRILE, 1992; GUYON; ELISSEEFF, 2003; WITTEN; FRANK; HALL, 2011). A melhor estratégia a ser usada é específica para cada problema e algoritmo.

No *forward selection*, os atributos são progressivamente adicionados ao grupo de treinamento e uma melhora na performance do algoritmo determina se um atributo específico será incorporado ao subgrupo final de atributos. Diferentemente, o *backward elimination* começa realizando testes com todos os atributos e gradualmente elimina os que não são importantes para otimizar a performance do modelo (GUYON; ELISSEEFF, 2003; WITTEN; FRANK; HALL, 2011). Embora o *forward selection* seja mais eficiente computacionalmente do que o *backward elimination* para gerar o subgrupo de atributos que solucionam um problema, a importância do atributo não é investigada no contexto de outros atributos que não foram incluídos ainda. Como um atributo que é ineficiente de forma isolada pode melhorar significativamente a performance do modelo quando testado com outros atributos específicos, o subgrupo de atributos selecionado pelo *forward selection* por vezes é sub-ótimo (GUYON; ELISSEEFF, 2003).

O algoritmo genético é uma técnica inspirada na teoria da evolução. A população de cromossomos que codificam possíveis soluções para um problema específico evoluem através de processos que simulam crossover, mutações e seleção natural. A busca de atributos através de algoritmo genético tem a vantagem de investigar, em um período de tempo computacionalmente razoável, uma ampla gama de soluções possíveis, das quais a melhor será escolhida (LEARDI; BOGGIA; TERRILE, 1992).

2.4 Avaliação dos Resultados

Há diversas formas de estimar o desempenho de um algoritmo de aprendizagem de máquina. Uma delas é a partir de dados extraídos da matriz de confusão. A matriz de confusão apresenta o número de erros e acertos do algoritmo em relação a cada classe. As colunas da matriz representam as classes verdadeiras (por exemplo, ceratocone e córneas normais). As linhas representam as classes preditas pelo algoritmo (GREENHALGH, 1997). Uma matriz de confusão M_c de k classes terá dimensão de $k \times k$, k linhas e k colunas. Cada elemento desta matriz m_{ij}

representa a quantidade de casos classificados na classe i que são da classe j . Quando a classe i e j são iguais, o algoritmo classificou corretamente; quando elas são diferentes, ele errou (FACELI et al. 2011).

A matriz representativa de um estudo que utiliza um algoritmo para separar ceratocone de córneas normais teria a seguinte disposição (Quadro 4):

Quadro 4 - Exemplo de matriz de confusão

	Ceratocone	Córnea normal
Predito como ceratocone	Verdadeiro positivo	Falso positivo
Predito como córnea normal	Falso negativo	Verdadeiro positivo

Fonte: Autora, 2013.

Verdadeiro positivo são os casos de ceratocone corretamente preditos como tendo a doença. Verdadeiro negativo são os casos com córneas normais corretamente preditos como tendo córneas normais. Falso negativo são os casos com ceratocone em que o algoritmo errou, classificando-os como tendo córneas normais. Falso positivo são os casos com córneas normais em que o algoritmo erroneamente classificou como tendo ceratocone (GREENHALGH, 1997; FACELI et al. 2011).

A partir dessa matriz de confusão, pode-se extrair várias medidas de desempenho, como sensibilidade, especificidade e acurácia total. A sensibilidade é a proporção de pacientes com ceratocone corretamente identificados pelo algoritmo. Ela é um indicador de quão bom é o algoritmo em identificar a doença em questão, e é calculada pela seguinte equação:

$$\frac{\text{Verdadeiro positivo}}{\text{Verdadeiro positivo} + \text{Falso negativo}}$$

A especificidade expressa a proporção de pacientes com córneas normais que foram corretamente identificados pelo algoritmo. Ela é um indicador de quão bom é o algoritmo em questão em identificar córneas normais, e é calculada pela seguinte equação:

$$\frac{\text{Verdadeiro negativo}}{\text{Verdadeiro positivo} + \text{Falso positivo}}$$

A acurácia total ou taxa de acerto expressa a proporção de acertos do algoritmo em relação ao número total de pacientes estudados. Ela é calculada pela seguinte equação:

$$\frac{\text{Verdadeiro positivo} + \text{Verdadeiro negativo}}{\text{Número total de pacientes}}$$

Idealmente, um algoritmo terá alta sensibilidade, especificidade e acurácia, o que significa que ele consegue detectar a maior parte dos pacientes com determinada doença e excluir a maior parte dos que não apresentam a doença estudada (GREENHALGH, 1997).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, no período de 2011 a 2013.

3.2 Tipo de Estudo

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

3.3 Seleção

3.3.1 Critérios de inclusão

Todos os pacientes com idade superior a 18 anos que foram atendidos na clínica privada de um dos colaboradores deste estudo (Renato Ambrósio Jr.), no Rio de Janeiro, no período de 2007 a 2009, e que foram submetidos à realização do exame ORA (versão 3.01) estavam aptos a participar no estudo.

3.3.2 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), ou que tinham uma ECC menor do que 500 μm ou maior do que 600 μm .

3.4 Procedimentos

3.4.1 Procedimentos técnicos

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. Adicionalmente, os pacientes tinham realizado os exames topografia corneal (Humphrey ATLAS, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Estados Unidos), tomografia corneal (Pentacam, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemanha) e ORA. Apenas aferições do ORA de boa qualidade, definidas pelo fabricante como picos de aplanção com altura relativamente simétrica no gráfico do ORA, foram aceitos para o estudo. A ECC medida pelo Pentacam foi usada como critério de inclusão/exclusão em vez da ECF, porque o jato de ar do ORA é alinhado com o centro da córnea e não com o ponto mais fino.

Um único oftalmologista especialista em córnea (Renato Ambrósio Jr.) separou os pacientes em dois grupos: olhos normais e olhos 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, 2006). Pacientes com ceratocone (grupo de estudo) foram pareados com pacientes com olhos normais (grupo controle) com base na idade (± 2 anos). Os olhos do grupo controle também tinham uma ECC entre 500 μm e 600 μm .

3.4.2 Procedimentos analíticos

O desenvolvimento desse estudo foi composto de 3 etapas distintas: (1) caracterização de cada um dos 41 parâmetros do ORA e do KMI em pacientes com córneas normais e com formas precoce de ceratocone, investigando a habilidade dos parâmetros do ORA e do KMI em diferenciar fases precoces de ceratocone de córneas normais, e a possível influência da ECF; (2) uso de algoritmos de aprendizagem de máquina para otimizar a diferenciação entre pacientes com córneas normais de pacientes com formas precoce de ceratocone, e (3) investigação do possível benefício do uso combinado de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos na diferenciação entre pacientes com córneas normais e com formas precoce de ceratocone.

Para execução dos cálculos estatísticos foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS; versão 12,0, IBM, Chicago, Estados Unidos).

3.4.2.1 Primeira etapa

Variáveis qualitativas foram expressas através dos seus valores absoluto e relativo, e comparadas entre os grupos usando o teste de qui quadrado. Variáveis quantitativas foram expressas através dos seus valores mínimo e máximo, média e erro padrão da média (EPM). Elas foram comparadas entre os grupos de estudo e de controle usando o teste t de *Student*.

Com o objetivo de avaliar o efeito da ECF em cada parâmetro do ORA e no KMI, os grupos de estudo e de controle foram subdivididos com base na ECF (menor ou maior que 500 μm) e reavaliados. Os grupos foram comparados usando a Análise de Variância (ANOVA). A correção de Bonferroni para múltiplas comparações foi utilizada para analisar diferenças entre os pares. Um valor de *P* menor que 0,05 foi aceito para rejeitar a hipótese de nulidade.

Objetivando melhor avaliar a performance do ORA em diferenciar córneas normais de córneas com fases precoces de ceratocone, foi gerada a curva ROC de cada um dos 41 parâmetros do ORA individualmente usando o software Medcalc (Versão 12.0.1; MedCalc Software bvba, Mariakerke, Bélgica). As curvas foram quantificadas usando a ASC. Uma ASC 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 (MIKIELEWICZ et al. 2011).

Como um estudo prévio (MACHADO et al. 2011) já havia demonstrado benefício do uso combinado dos parâmetros do ORA para identificar todos os graus de ceratocone, na primeira etapa do presente estudo foi utilizado o RBFNN para analisar todos os 41 parâmetros do ORA em conjunto para verificar a possível otimização do teste em identificar graus precoces de ceratocone. O software RapidMiner (versão 5.1; Rapid-I GmbH, Dortmund, Alemanha) (MIERSWA et al. 2006) foi usado inicialmente num projeto piloto com aproximadamente metade dos olhos para aplicar os dados de todos os parâmetros na DT, MLP, SVM e RBFNN. A RBFNN apresentou os melhores resultados, e, por isso, foi escolhida para avaliar a

performance obtida com o uso de todos os parâmetros do ORA juntos na primeira etapa deste estudo. O MedCalc foi usado para calcular a curva ROC. A técnica de validação cruzada *10-fold* foi utilizada para validar a RBFNN. Esta técnica 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 (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2007).

A RBFNN e o MedCalc foram utilizados para calcular a ASC do conjunto de parâmetros do ORA que atingiram uma ASC maior que 0,900 quando analisados isoladamente. A ASC do KMI também foi calculada.

Como as diferenciações entre ceratocone grau I e córneas normais, e de ceratocone com ECF maior que 500 μm e córneas normais são as mais desafiadoras, as ASCs atingida por cada parâmetro do ORA ao diferenciar esses olhos foram analisadas. Também, a ASC atingida pelo KMI e pelo uso conjunto de todos os 41 parâmetros do ORA quando distinguindo esses olhos foi calculada.

3.4.2.2 Segunda etapa

Nesta segunda etapa, foram utilizados e avaliados os algoritmos de aprendizagem de máquina RBFNN, MLP, SVM e DT para classificar pacientes com formas precoces de ceratocone e com córneas normais. A DT C4.5 foi utilizada em todos as análises que incluíram DT ao longo deste trabalho. Esses modelos de aprendizagem de máquina foram escolhidos por serem os mais comumente utilizados, e por apresentarem diferentes características para representar e aproximar o conhecimento aprendido para solucionar um problema. A seguinte codificação foi adotada para a classificação dos exames e avaliação dos resultados fornecidos pela camada de saída: $t = 1$ se o conjunto de dados pertencesse ao grupo de estudo (formas precoces de ceratocone) e $t = 0$ se pertencesse ao grupo controle (córneas normais). Empregou-se a técnica de validação cruzada *10-fold*. A performance dos algoritmos foi expressa através da sensibilidade, especificidade e acurácia obtidas nos testes de validação.

3.4.2.3 Terceira etapa

Associadas ao uso da RBFNN, do MLP, da SVM e da DT, foram utilizadas as seguintes estratégias de seleção de atributos: *forward selection*, *backward elimination* e algoritmo genético. O RapidMiner foi utilizado para aplicar os dados do ORA de pacientes com formas precoces de ceratocone e com córneas normais nestes modelos de aprendizagem de máquina combinados com todas as estratégias de seleção de atributos mencionadas. A performance destes testes foi expressa através da sensibilidade, especificidade e acurácia obtidas nos testes de validação.

3.4.3 Procedimentos éticos

O estudo foi conduzido em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura, Recife, Pernambuco, Brasil (ANEXO B).

4 RESULTADOS

Um total de 106 pacientes (204 olhos) foram incluídos no estudo: 54 (50,9%) do gênero masculino e 52 (49,1%) do gênero feminino. Cento e trinta e seis (66,7%) olhos foram classificados como normais e 68 (33,3%) foram diagnosticados com ceratocone. De acordo com a classificação de Krumeich (KRUMEICH; DANIEL; KNULLE, 1998), 49 (72,1%) destes olhos tinham ceratocone grau I e 19 (27,9%) tinham ceratocone grau II. No grupo de estudo, a média de idade dos pacientes era $31,1 \pm 11,6$ anos (amplitude de variação: 18,0 a 63,0 anos) e 23 eram do gênero masculino. No grupo controle, a média de idade dos pacientes era $30,9 \pm 11,3$ anos (amplitude de variação: 18,0 a 63,2 anos) e 31 eram do gênero masculino. Ambos os grupos tinham idade ($P = 0,899$, teste t de *Student*) e distribuição de gênero ($P = 0,203$, teste de qui quadrado) semelhantes. A média da ECC era $510,8 \pm 1,2 \mu\text{m}$ no grupo de estudo (amplitude de variação: 500 a 569 μm) e $543,6 \pm 2,2 \mu\text{m}$ no grupo controle (amplitude de variação: 500 a 599 μm) ($P < 0,0001$, teste t de *Student*). A média da ECF no grupo de estudo era $472,2 \pm 2,9 \mu\text{m}$ (amplitude de variação: 412 a 569 μm) e no grupo controle era $543,4 \pm 2,3 \mu\text{m}$ (amplitude de variação: 501 a 599 μm) ($P < 0,0001$, teste t de *Student*).

Na tabela 1 se observa os valores dos 41 parâmetros do ORA em ambos os grupos. A média de valores da maioria dos parâmetros foi estatisticamente diferente ($P < 0,0001$, teste t de *Student*) entre os grupos. Em todos estes casos, o valor médio no grupo de estudo foi inferior ao do grupo controle, exceto nos parâmetros aplhf, path1, path11, path2 e path21. Entretanto, houve uma grande sobreposição de valores entre os grupos.

Tabela 1 - Valores dos 41 parâmetros do Ocular Response Analyzer em pacientes com formas precoce de ceratocone e com córneas normais, e performance de cada um dos parâmetros em separar esses dois grupos.

	Ceratocone precoce	Córneas normais	<i>P</i>	ASC
	Média \pm EPM (Amplitude de variação) n = 68 olhos	Média \pm EPM (Amplitude de variação) n = 136 olhos		
aindex	$7,8 \pm 0,3$ (1,2 – 10,0)	$9,1 \pm 0,1$ (4,0 – 10,0)	<0,0001	0,690
aplhf	$1,8 \pm 0,2$ (1,0 – 2,8)	$1,3 \pm 0,02$ (0,7 – 2,0)	<0,0001	0,763

aspect1	14,9 ± 1,1 (3,2 – 56,0)	21,3 ± 0,5 (7,8 – 39,3)	<0,0001	0,771
aspect11	20,9 ± 1,6 (4,2 – 63,8)	28,5 ± 0,8 (9,7 – 49,1)	<0,0001	0,732
aspect2	17,8 ± 1,6 (2,5 – 66,7)	21,8 ± 0,7 (4,5 – 55,0)	0,01	0,666
aspect21	23,9 ± 1,9 (5,3 – 66,9)	29,9 ± 1,1 (4,6 – 69,9)	0,003	0,661
bindex	8,2 ± 0,3 (0,4 – 10,0)	9,3 ± 0,1 (4,2 – 10,0)	<0,0001	0,582
CH	7,9 ± 0,2 (4,9 – 13,4)	10,4 ± 0,1 (5,9 – 14,8)	<0,0001	0,856
CRF	7,1 ± 0,3 (4,0 – 15,0)	10,2 ± 0,2 (6,0 – 15,5)	<0,0001	0,881
dive1	227,2 ± 13,6 (39,0 – 439,0)	379,7 ± 12,2 (32,5 – 631,2)	<0,0001	0,801
dive2	162,0 ± 10,0 (26,5 – 382,5)	303,7 ± 9,0 (68,0 – 551,3)	<0,0001	0,856
dslope1	22,2 ± 1,6 (3,8 – 74,3)	31,0 ± 0,8 (11,6 – 54,9)	<0,0001	0,744
dslope11	38,4 ± 3,3 (5,8 – 128,4)	48,1 ± 1,7 (11,7 – 109,1)	0,004	0,674
dslope2	27,3 ± 2,9 (1,5 – 146,1)	28,6 ± 1,0 (5,5 – 83,2)	0,607	0,612
dslope21	41,8 ± 3,7 (8,4 – 131,8)	47,7 ± 2,1 (5,8 – 135,1)	0,142	0,603
h1	273,4 ± 13,6 (89,3 – 504,8)	458,2 ± 9,0 (217,5 – 645,2)	<0,0001	0,882
h11	182,3 ± 9,1 (65,0 – 336,5)	305,5 ± 6,0 (145,0 – 430,1)	<0,0001	0,882
h2	226,6 ± 12,3 (64,7 – 545,8)	380,5 ± 8,8 (106,9 – 643,5)	<0,0001	0,855
h21	151,1 ± 8,2 (43,1 – 363,9)	253,7 ± 0,6 (71,3 – 429,0)	<0,0001	0,855
IOPcc	15,0 ± 0,6 (8,4 – 45,6)	15,3 ± 0,3 (7,6 – 24,9)	0,682	0,579
IOPg	11,3 ± 0,7 (4,3 – 43,8)	14,7 ± 0,3 (7,9 – 23,5)	<0,0001	0,818
mslew1	84,6 ± 5,3 (28,0 – 216,0)	126,8 ± 3,3 (51,5 – 262,0)	<0,0001	0,779
mslew2	102,8 ± 6,4 (23,5 – 255,0)	149,4 ± 4,4 (23,5 – 269,0)	<0,0001	0,740
path1	26,9 ± 1,0 (14,7 – 54,9)	21,8 ± 0,3 (16,2 – 33,5)	<0,0001	0,712
path11	36,7 ± 1,3 (16,7 – 68,1)	31,5 ± 0,6 (18,5 – 57,9)	<0,0001	0,651
path2	32,4 ± 1,0 (18,4 – 59,0)	25,3 ± 0,5 (11,5 – 40,9)	<0,0001	0,754
path21	43,7 ± 1,6 (20,4 – 72,6)	36,3 ± 0,8 (14,6 – 66,6)	<0,0001	0,665

p1area	2200,2 ± 114,8 (74,9 – 4849,1)	4205,7 ± 91,4 (1402,0 – 7418,0)	<0,0001	0,922
p1area1	937,5 ± 53,9 (143,2 – 1793,5)	1797,0 ± 44,7 (564,3 – 3554,4)	<0,0001	0,904
p2area	1343,2 ± 72,8 (102,4 – 3138,9)	2828,4 ± 67,2 (819,0 – 4897,8)	<0,0001	0,931
p2area1	584,8 ± 36,1 (237,8 – 1556,3)	1223,0 ± 32,5 (282,8 – 2416,5)	<0,0001	0,910
slew1	52,4 ± 4,1 (13,0 – 183,0)	75,8 ± 2,6 (16,3 – 171,8)	<0,0001	0,744
slew2	64,8 ± 4,5 (12,6 – 176,3)	99,1 ± 3,3 (4,8 – 183,8)	<0,0001	0,745
uslope1	50,8 ± 4,2 (8,3 – 183,8)	75,2 ± 2,5 (19,5 – 171,8)	<0,0001	0,757
uslope11	47,9 ± 3,9 (8,5 – 151,5)	73,3 ± 2,7 (18,6 – 181,4)	<0,0001	0,745
uslope2	62,2 ± 4,7 (5,1 – 176,4)	98,9 ± 3,3 (14,7 – 183,8)	<0,0001	0,756
uslope21	56,1 ± 4,6 (9,5 – 176,4)	82,0 ± 2,9 (9,8 – 176,0)	<0,0001	0,721
w1	20,5 ± 0,6 (9,0 – 31,0)	22,0 ± 0,2 (15,0 – 30,0)	0,003	0,634
w11	10,1 ± 0,4 (4,0 – 17,0)	11,2 ± 0,2 (5,0 – 16,0)	0,004	0,600
w2	16,2 ± 0,8 (5,0 – 37,0)	18,5 ± 0,3 (10,0 – 34,0)	0,001	0,646
w21	7,6 ± 0,3 (4,0 – 17,0)	9,3 ± 0,2 (4,0 – 23,0)	<0,0001	0,695

ASC: área sob a curva ROC; CH: histerese corneal; CRF: fator de resistência corneal; IOPg: pressão intraocular correlacionada ao Goldmann; IOPcc: pressão intraocular compensada pela córnea; EPM: erro padrão da média
Parâmetros que atingiram uma ASC > 0,900 estão em negrito.

Fonte: Autora, 2013.

Quando se subdividiu os grupos de estudo e de controle com base na ECF, 52 córneas com ceratocone tinham uma ECF menor do que 500 µm, 16 córneas com ceratocone tinham uma ECF maior do que 500 µm e todas as 136 córneas normais tinham uma ECF maior do que 500 µm. A média da ECF no subgrupo de ceratocone com uma ECF menor do que 500 µm era 457,9 ± 3,2 µm (amplitude de variação: 412 a 499 µm) e no subgrupo de ceratocone com uma ECF maior do que 500 µm era 518,5 ± 5,0 µm (amplitude de variação: 500 a 569 µm) ($P < 0,0001$, teste t de *Student*). Ambos os subgrupos de ceratocone tinham uma distribuição semelhante em relação aos graus I e II de ceratocone ($P = 0,518$, teste qui

quadrado): o subgrupo com ECF menor do que 500 μm tinha 15 (28,8%) olhos com ceratocone grau I, e o subgrupo com ECF maior do que 500 μm tinha 4 (25,0%) olhos com ceratocone grau I.

Os valores dos 41 parâmetros do ORA e do KMI em cada subgrupo, e a comparação entre os subgrupos estão na Tabela 2. Os 3 parâmetros (dslope2, dslope21, IOPcc) que obtiveram uma média de valores semelhante entre o grupo de estudo e o grupo controle na análise prévia (Tabela 1) continuaram tendo valores médios semelhantes ao se comparar os subgrupos criados com base na ECF. Vinte e três parâmetros que tiveram uma média estatisticamente diferente quando se comparou córneas normais e córneas com ceratocone obtiveram valores médios semelhantes entre ambos os subgrupos de ceratocone e mantiveram uma diferença estatisticamente significativa em relação ao valor médio em córneas normais (parâmetros em negrito na tabela 2). Entretanto, apesar de não ter atingido significância estatística, 5 destes parâmetros (dive1, h1, h11, KMI, mslew1) demonstraram uma tendência a aumento no valor do parâmetro relacionado a um aumento na ECF. Dez parâmetros (aindex, aplhf, aspect2, aspect21, bindex, dslope11, path11, uslope11, w11, w2) que tiveram valores médios estatisticamente diferentes na análise prévia (Tabela 1) obtiveram médias semelhantes entre os subgrupos de ceratocone e mantiveram uma diferença estatisticamente significativa entre o valor médio de um dos subgrupos de ceratocone e o valor médio em córneas normais. Entretanto, essa diferença não foi vista ao se comparar o outro subgrupo de ceratocone com córneas normais.

Tabela 2 - Parâmetros do Ocular Response Analyzer em pacientes com formas precoces de ceratocone e espessura corneal mais fina menor do que 500 μm , com formas precoces de ceratocone e espessura corneal mais fina maior do que 500 μm , e com córneas normais.

	Ceratocone com ECF < 500 μm n = 52 olhos	Ceratocone com ECF > 500 μm n = 16 olhos	Córneas normais n = 136 olhos	P	Influenciado pela ECF
	Média \pm EPM (Amplitude de variação)	Média \pm EPM (Amplitude de variação)	Média \pm EPM (Amplitude de variação)		
aindex	7,7 \pm 0,3 ^a (1,2 – 10,0)	8,1 \pm 0,5 (2,5 – 10,0)	9,1 \pm 0,1 (4,0 – 10,0)	<0,0001	Possivelmente
aplhf	1,9 \pm 0,2 ^a (1,0 – 2,6)	1,7 \pm 0,2 (1,2 – 2,8)	1,3 \pm 0,02 (0,7 – 2,0)	0,003	Possivelmente
aspect1	13,3 \pm 1,0 ^{a,b} (3,2 – 34,3)	19,8 \pm 3,4 (6,9 – 56,0)	21,3 \pm 0,5 (7,8 – 39,3)	<0,0001	Possivelmente

aspect11	18,8 ± 1,5 ^{a,b} (4,2 – 49,5)	27,9 ± 4,7 (7,8 – 63,8)	28,5 ± 0,8 (9,7 – 49,1)	<0,0001	Possivelmente
aspect2	17,3 ± 1,7 ^a (2,5 – 50,6)	19,5 ± 4,0 (5,2 – 66,7)	21,8 ± 0,7 (4,5 – 55,0)	0,026	Possivelmente
aspect21	23,9 ± 2,2 ^a (5,3 – 66,9)	23,8 ± 3,4 (6,2 – 55,6)	29,9 ± 1,1 (4,6 – 69,9)	0,012	Improvável
bindex	8,1 ± 0,4 ^a (0,4 – 10,0)	8,6 ± 0,6 (2,6 – 10,0)	9,3 ± 0,1 (4,2 – 10,0)	<0,0001	Possivelmente
CH	8,1 ± 0,2 ^a (5,0 – 11,5)	7,4 ± 0,5 ^a (4,9 – 13,4)	10,4 ± 0,1 (5,9 – 14,8)	<0,0001	Improvável
CRF	7,1 ± 0,3 ^a (4,2 – 14,8)	6,9 ± 2,8 ^a (4,0 – 15,0)	10,2 ± 0,2 (6,0 – 15,5)	<0,0001	Improvável
dive1	214,7 ± 15,7 ^a (39,0 – 439,0)	267,9 ± 25,2 ^a (48,0 – 422,3)	379,7 ± 12,2 (32,5 – 631,2)	<0,0001	Possivelmente
dive2	167,7 ± 12,4 ^a (27,6 – 382,5)	143,6 ± 12,8 ^a (26,5 – 219,5)	303,7 ± 9,0 (68,0 – 551,3)	<0,0001	Improvável
dslope1	20,3 ± 1,5 ^{a,b} (3,8 – 49,3)	28,2 ± 4,4 (9,5 – 74,3)	31,0 ± 0,8 (11,6 – 54,9)	<0,0001	Possivelmente
dslope11	35,4 ± 3,3 ^a (5,8 – 99,5)	48,1 ± 8,8 (10,5 – 128,4)	48,1 ± 1,7 (11,7 – 109,1)	0,002	Possivelmente
dslope2	26,3 ± 2,9 (1,5 – 96,4)	30,4 ± 8,4 (6,6 – 146,1)	28,6 ± 1,0 (5,5 – 83,2)	0,605	Improvável
dslope21	42,3 ± 4,3 (8,5 – 127,0)	40,1 ± 7,6 (8,4 – 131,8)	47,7 ± 2,1 (5,8 – 135,1)	0,327	Improvável
h1	262,3 ± 15,6 ^a (89,3 – 458,1)	309,4 ± 26,2 ^a (164,3 – 504,8)	458,2 ± 9,0 (217,5 – 645,2)	<0,0001	Possivelmente
h11	175,0 ± 10,4 ^a (65,0 – 305,4)	206,3 ± 17,4 ^a (109,5 – 336,5)	305,5 ± 6,0 (145,0 – 430,1)	<0,0001	Possivelmente
h2	227,0 ± 15,0 ^a (64,7 – 545,8)	225,4 ± 19,8 ^a (120,2 – 408,8)	380,5 ± 8,8 (106,9 – 643,5)	<0,0001	Improvável
h21	151,4 ± 10,0 ^a (43,1 – 363,9)	149,9 ± 13,2 ^a (80,1 – 272,5)	253,7 ± 0,6 (71,3 – 429,0)	<0,0001	Improvável
IOPcc	14,8 ± 0,7 (8,4 – 45,6)	15,8 ± 1,0 (9,5 – 24,0)	15,3 ± 0,3 (7,6 – 24,9)	0,611	Improvável
IOPg	11,2 ± 0,8 ^a (5,9 – 43,8)	11,8 ± 1,3 ^a (4,3 – 22,2)	14,7 ± 0,3 (7,9 – 23,5)	<0,0001	Improvável
KMI	0,15 ± 0,06 ^a (-0,5 – 1,0)	0,31 ± 0,1 ^a (-0,5 – 0,8)	0,9 ± 0,04 (-0,2 – 1,8)	<0,0001	Possivelmente
mslew1	80,2 ± 5,6 ^a (28,0 – 188,3)	98,6 ± 12,9 ^a (38,3 – 216,0)	126,8 ± 3,3 (51,5 – 262,0)	<0,0001	Possivelmente
mslew2	102,9 ± 8,0 ^a (23,5 – 255,0)	102,6 ± 9,2 ^a (38,8 – 160,5)	149,4 ± 4,4 (23,5 – 269,0)	<0,0001	Improvável
path1	26,4 ± 1,0 ^a (14,7 – 54,9)	28,8 ± 2,4 ^a (17,6 – 52,5)	21,8 ± 0,3 (16,2 – 33,5)	<0,0001	Improvável
path11	37,0 ± 1,5 ^a (16,7 – 68,1)	35,9 ± 2,7 (23,6 – 62,7)	31,5 ± 0,6 (18,5 – 57,9)	<0,0001	Possivelmente
path2	32,4 ± 1,2 ^a (18,4 – 59,0)	32,4 ± 2,1 ^a (20,5 – 52,0)	25,3 ± 0,5 (11,5 – 40,9)	<0,0001	Improvável
path21	43,4 ± 1,8 ^a (20,4 – 72,6)	44,6 ± 3,3 ^a (29,2- 70,9)	36,3 ± 0,8 (14,6 – 66,6)	<0,0001	Improvável
p1area	2168,2 ± 134,5 ^a (74,9 – 4849,1)	2304,4 ± 221,5 ^a (1271,9 – 3820,0)	4205,7 ± 91,4 (1402,0 – 7418,0)	<0,0001	Improvável

p1area1	915,4 ± 62,8 ^a (143,2 – 1468,6)	1009,0 ± 105,9 ^a (540,0 – 1793,5)	1797,0 ± 44,7 (564,3 – 3554,4)	<0,0001	Improvável
p2area	1360,1 ± 88,8 ^a (102,4 – 3138,9)	1288,5 ± 115,3 ^a (574,8 – 2313,0)	2828,4 ± 67,2 (819,0 – 4897,8)	<0,0001	Improvável
p2area1	592,1 ± 43,1 ^a (237,8 – 1556,3)	560,8 ± 65,0 ^a (239,9 – 1276,0)	1223,0 ± 32,5 (282,8 – 2416,5)	<0,0001	Improvável
slew1	47,3 ± 3,8 ^{a,b} (13,0 – 132,3)	69,4 ± 11,6 (24,0 – 183,0)	75,8 ± 2,6 (16,3 – 171,8)	<0,0001	Possivelmente
slew2	63,9 ± 5,3 ^a (12,6 – 176,3)	68,0 ± 9,3 ^a (13,3 – 157,0)	99,1 ± 3,3 (4,8 – 183,8)	<0,0001	Improvável
uslope1	45,3 ± 3,9 ^{a,b} (8,3 – 132,3)	69,0 ± 11,8 (16,5 – 183,8)	75,1 ± 2,5 (19,5 – 171,8)	<0,0001	Possivelmente
uslope11	44,3 ± 4,1 ^a (8,5 – 125,5)	59,5 ± 9,5 (14,6 – 151,5)	73,3 ± 2,7 (18,6 – 181,4)	<0,0001	Possivelmente
uslope2	60,8 ± 5,5 ^a (5,1 – 176,4)	66,8 ± 9,2 ^a (24,1 – 157,0)	98,9 ± 3,3 (14,7 – 183,8)	<0,0001	Improvável
uslope21	55,0 ± 5,2 ^a (9,5 – 176,4)	59,4 ± 10,1 ^a (10,8 – 157,0)	82,0 ± 2,9 (9,8 – 176,0)	<0,0001	Improvável
w1	21,1 ± 0,6 ^b (12,0 – 31,0)	18,5 ± 1,4 ^a (9,0 – 30,0)	22,0 ± 0,2 (15,0 – 30,0)	0,003	Possivelmente
w11	10,4 ± 0,4 (4,0 – 17,0)	9,4 ± 1,0 ^a (4,0 – 15,0)	11,2 ± 0,2 (5,0 – 16,0)	0,008	Possivelmente
w2	16,8 ± 0,9 (6,0 – 37,0)	14,6 ± 1,3 ^a (5,0 – 23,0)	18,5 ± 0,3 (10,0 – 34,0)	0,002	Possivelmente
w21	7,6 ± 0,4 ^a (4,0 – 17,0)	7,3 ± 0,7 ^a (4,0 – 13,0)	9,3 ± 0,2 (4,0 – 23,0)	<0,0001	Improvável

ECF: espessura corneal mais fina; EPM: erro padrão da média; CH: histerese corneal; CRF: fator de resistência corneal; IOPg: pressão intraocular correlacionada ao Goldmann; IOPcc: pressão intraocular compensada pela córnea; KMI: Keratoconus Match Index

^a: há uma diferença estatisticamente significativa entre a média ± EPM quando comparado ao grupo de córneas normais ($P < 0,05$)

^b: há uma diferença estatisticamente significativa entre a média ± EPM quando comparado ao subgrupo de ceratocone com ECF maior do que 500 µm ($P < 0,05$)

Parâmetros em negrito obtiveram valores médios semelhantes entre os dois subgrupos de ceratocone e significativamente diferente dos valores médios do grupo de córneas normais ($P < 0,05$)

A última coluna intitulada "Influenciado pela ECF" é uma interpretação dos dados considerando a possibilidade de erro devido ao tamanho dessa amostra

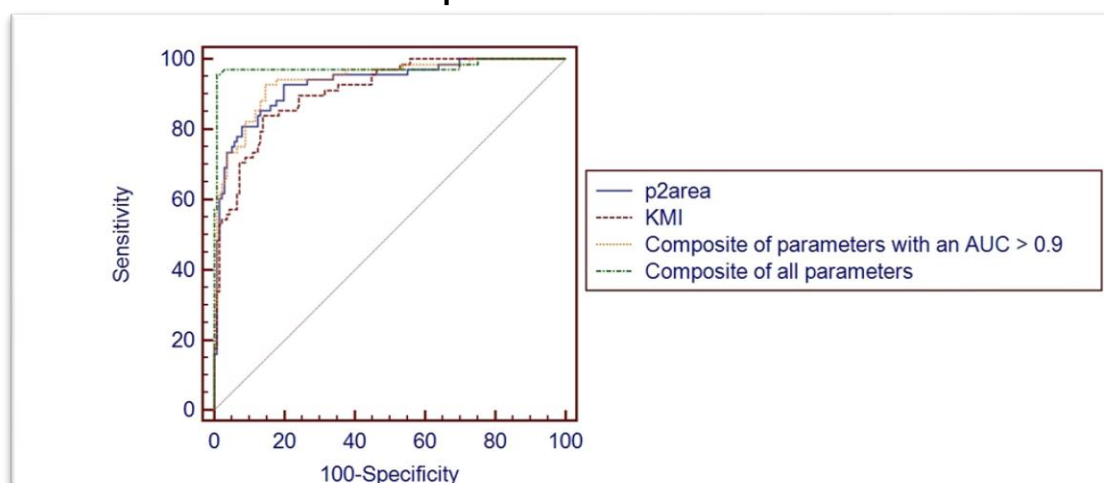
Fonte: Autora, 2013.

Cinco parâmetros (aspect1, aspect11, dslope1, slew1, uslope1) que obtiveram um valor médio significativamente diferente entre os grupos de estudo e de controle na análise prévia (Tabela 1) tiveram uma média estatisticamente menor no subgrupo de ceratocone com ECF menor do que 500 µm quando comparado aos outros dois grupos. Para estes parâmetros, o subgrupo de ceratocone com ECF maior do que 500 µm obteve um valor médio inferior ao do grupo de córneas normais, mas essa diferença não atingiu significância estatística. Um parâmetro (w1) que obteve um valor médio estatisticamente diferente entre os grupos de ceratocone e de córneas normais na análise prévia (Tabela 1) teve uma média estatisticamente menor no subgrupo de ceratocone com ECF maior do que 500 µm quando comparado aos

outros dois grupos. O subgrupo de ceratocone com ECF menor do que 500 μm obteve um valor médio inferior ao do grupo com córneas normais, porém sem atingir significância estatística.

Quando analisados isoladamente, quatro parâmetros do ORA tiveram uma habilidade excelente em distinguir córneas com formas precoce de ceratocone de córneas normais: p1area, p2area, p1area1 e p2area1 (Tabela 1). Destes, o que obteve a maior ASC foi o p2area (0,931). Catorze parâmetros tiveram uma performance ruim: aindex, aspect2, aspect21, bindex, dslope11, dslope2, dslope21, IOPcc, path11, path21, w1, w2, w11 e w21. O IOPcc teve a menor ASC (0,579). O KMI obteve uma ASC de 0,909. A média de KMI em córneas com ceratocone foi $0,4 \pm 0,05$ (amplitude de variação, -0,5 – 1,0) e em córneas normais $0,9 \pm 0,03$ (amplitude de variação -0,2 – 1,8) ($P < 0,0001$, teste t de *Student*). Quando os quatro parâmetros que obtiveram uma ASC maior do que 0,900 (p1area, p2area, p1area1 e p2area1) foram analisados juntos usando a RBFNN, a ASC aumentou para 0,941. A análise de todos os parâmetros do ORA juntos obteve uma performance melhor ainda: ASC de 0,978 (Figura 14).

Figura 14 - Curvas ROC expressam a performance do p2area, do KMI, da análise conjunta dos quatro parâmetros do ORA que obtiveram uma área sob a curva (ASC) maior que 0,900 quando analisados isoladamente, e da análise conjunta de todos os 41 parâmetros do ORA.



Fonte: Autora, 2013.

A tabela 3 contém a ASC obtida por cada parâmetro do ORA ao diferenciar ceratocone grau I de córneas normais e ceratocone com ECF maior do que 500 μm de córneas normais. O KMI teve uma ASC de 0,887 e 0,857 ao diferenciar estes

olhos, respectivamente. A análise conjunta de todos os 41 parâmetros do ORA aumentou essas ASC para 0,964 e 0,916, respectivamente.

Tabela 3 - Área sob a curva (ASC) do receiver operating characteristic (ROC) expressando a habilidade de cada parâmetro do ORA em diferenciar córneas normais de ceratocone grau I, e com espessura corneal mais fina (ECF) maior do que 500 μm .

	Córneas normais versus ceratocone grau I	Córneas normais versus ceratocone com ECF > 500 μm
	ASC	ASC
aindex	0,635	0,674
aplhf	0,749	0,720
aspect1	0,727	0,767
aspect11	0,693	0,699
aspect2	0,654	0,688
aspect21	0,662	0,732
bindex	0,556	0,674
CH	0,860	0,718
CRF	0,867	0,722
dive1	0,772	0,780
dive2	0,851	0,779
dslope1	0,695	0,740
dslope11	0,650	0,565
dslope2	0,605	0,636
dslope21	0,612	0,656
h1	0,858	0,849
h11	0,858	0,849
h2	0,840	0,857
h21	0,840	0,857
IOPcc	0,543	0,513
IOPg	0,789	0,628
mslew1	0,746	0,766
mslew2	0,725	0,719
path1	0,694	0,590
path11	0,636	0,533
path2	0,709	0,672
path21	0,606	0,602
p1area	0,904	0,882
p1area1	0,883	0,861
p2area	0,908	0,867
p2area1	0,880	0,821
slew1	0,711	0,752
slew2	0,729	0,764
uslope1	0,712	0,759
uslope11	0,708	0,758
uslope2	0,734	0,764
uslope21	0,730	0,749
w1	0,686	0,544
w11	0,610	0,573
w2	0,649	0,567
w21	0,660	0,540

CH: histerese corneal; CRF: fator de resistência corneal; IOPg: pressão intraocular correlacionada ao Goldmann; IOPcc: pressão intraocular compensada pela córnea

Fonte: Autora, 2013.

Em uma segunda fase do estudo, algoritmos de aprendizagem de máquina foram utilizados para otimizar a diferenciação entre formas precoce de ceratocone e córneas normais. Dos quatro algoritmos estudados, a SVM obteve a melhor performance em separar os grupos usando os 41 parâmetros do ORA. Ela atingiu uma sensibilidade de 86,8%, uma especificidade de 91,9%, e uma acurácia de $90,3\% \pm 5,2\%$. Os outros três algoritmos, em ordem de performances decrescentes, foram o MLP, a RBFNN e a DT. A DT teve a pior sensibilidade, especificidade e acurácia: 79,4%, 87,5% e $84,8\% \pm 6,0\%$, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Performance de algoritmos de aprendizagem de máquina em detectar formas precoce de ceratocone.

	SVM	DT	RBFNN	MLP
Sensibilidade (%)	86,8	79,4	82,4	83,8
Especificidade (%)	91,9	87,5	88,2	91,9
Acurácia (%)	$90,3 \pm 5,2$	$84,8 \pm 6,0$	$86,3 \pm 5,6$	$89,3 \pm 7,4$

SVM = máquina de vetores de suporte, do inglês *support vector machine*; DT = árvore de decisão, do inglês *decision tree*; RBFNN = rede neural de base de função radial, do inglês *radial basis function neural network*; MLP = perceptron de multicamadas, do inglês *multilayer perceptron*

Fonte: Autora, 2013.

Na terceira fase do estudo, todos os algoritmos de aprendizagem de máquina obtiveram uma melhor performance com o uso de estratégias de seleção de atributos (Tabela 5).

Tabela 5 - Performance dos algoritmos de aprendizagem de máquina em detectar formas precoce de ceratocone ao se associar estratégias de seleção de atributos.

	SVM	DT	RBFNN	MLP
<i>Forward selection</i>				
Sensibilidade (%)	89,7	89,7	88,2	86,8
Especificidade (%)	95,6	94,1	94,1	95,6
Acurácia (%)	$93,7 \pm 3,7$	$92,6 \pm 7,4$	$92,2 \pm 5,0$	$92,6 \pm 5,5$
<i>Backward elimination</i>				
Sensibilidade (%)	91,2	85,3	85,3	86,8
Especificidade (%)	93,4	94,1	91,9	95,6
Acurácia (%)	$92,7 \pm 6,2$	$91,1 \pm 4,4$	$89,7 \pm 3,5$	$92,7 \pm 4,4$

Algoritmo genético				
Sensibilidade (%)	94,1	85,3	86,8	91,2
Especificidade (%)	95,6	94,1	94,9	94,9
Acurácia (%)	95,1 ± 4,5	91,2 ± 5,1	92,1 ± 5,6	93,7 ± 6,1

SVM = máquina de vetores de suporte, do inglês *support vector machine*; DT = árvore de decisão, do inglês *decision tree*; RBFNN = rede neural de base de função radial, do inglês *radial basis function neural network*; MLP = perceptron de multicamadas, do inglês *multilayer perceptron*

Fonte: Autora, 2013.

A maior sensibilidade obtida pela SVM e pelo MLP foi usando o algoritmo genético: 94,1% e 91,2%, respectivamente. A DT e a RBFNN atingiram sua maior sensibilidade usando o *forward selection* (89,7% e 88,2%, respectivamente). De todos os testes, a melhor performance em diferenciar formas precoce de ceratocone de córneas normais foi obtida pela SVM usando o algoritmo genético. Um subgrupo de 23 parâmetros do ORA foi escolhido pelo algoritmo genético e atingiu uma sensibilidade de 94,1%, uma especificidade de 95,6% e uma acurácia de 95,1 ± 4,5%. Esse subgrupo de parâmetros era composto por: CRF, CH, aindex, p1area, p2area, aspect1, uslope2, dslope1, dslope2, w1, h2, mslew1, mslew2, slew1, slew2, p1area1, p2area1, uslope11, uslope21, dslope21, w11, path11 e path21. A tabela 6 mostra a melhor performance atingida por cada algoritmo de aprendizagem de máquina usando estratégias de seleção de atributos, e os subgrupos de parâmetros escolhidos para atingir essa performance.

Tabela 6 - A melhor performance em identificar formas precoce de ceratocone atingida por cada algoritmo de aprendizagem de máquina usando estratégias de seleção de atributos e os subgrupos de parâmetros selecionados para atingir essa performance.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)	Subgrupo de parâmetros escolhido
SVM	94.1	95.6	95.1 ± 4.5	CRF, CH, aindex, p1area, p2area, aspect1, uslope2, dslope1, dslope2, w1, h2, mslew1, mslew2, slew1, slew2, p1area1, p2area1, uslope11, uslope21, dslope21, w11, path11, path21
DT	89.7	94.1	92.6 ± 7.4	p2area, dslope1, dive1, path1

RBFNN	88.2	94.1	92.2 ± 5.0	IOPg, CRF, bindex, p1area, p2area
MLP	91.2	94.9	93.7 ± 6.1	IOPg, CRF, CH, bindex, uslope2, dslope2, w2, h1, dive2, mslew2, slew1, slew2, p1area1, p2area1, uslope21, dslope11, w11, h11, h21, path21

SVM = máquina de vetores de suporte, do inglês *support vector machine*; DT = árvore de decisão, do inglês *decision tree*; RBFNN = rede neural de base de função radial, do inglês *radial basis function neural network*; MLP = perceptron de multicamadas, do inglês *multilayer perceptron*

Fonte: Autora, 2013.

5 DISCUSSÃO

As características biomecânicas da córnea dependem de muitos fatores, incluindo a ECC e a densidade e disposição das fibras de colágeno (TORRES, 2005; FONTES et al. 2010a; SCHWEITZER et al. 2010; ZAREI-GHANAVATI et al. 2012). As mudanças observadas em córneas com ceratocone são intrinsecamente relacionadas a estes fatores e, conseqüentemente, alteram a biomecânica do tecido.⁴ Semelhantemente a outros autores (TOUBOUL et al. 2011), no presente estudo foi incluído apenas olhos com ECC normal, entre 500 μm e 600 μm , com o objetivo de tornar os grupos comparáveis. Também, estudos prévios (TOUBOUL et al. 2008; Zarei-GHANAVATI et al. 2012) evidenciaram alterações biomecânicas associadas à idade. Por esse motivo, o grupo de estudo foi pareado com o grupo controle baseado nesta variável.

A maioria dos parâmetros do ORA tiveram um valor médio significativamente inferior no grupo de estudo quando comparado ao grupo controle, concordando com os achados de outras pesquisas (TOUBOUL et al. 2008; FONTES et al. 2010a, 2011) que investigaram os parâmetros CH, CRF, IOPg, IOPcc e h1 em ceratocone e córneas normais. Isso sugere que córneas com ceratocone aplanam antes e em resposta a uma menor pressão do jato de ar do que córneas normais, o que também já foi descrito em relação a formas frustras de ceratocone (KERAUTRET et al. 2008; SCHWEITZER et al. 2010). Semelhantemente aos achados de Touboul et al. (2011), no presente estudo a média do IOPg foi menor em olhos com ceratocone. Esse parâmetro aparentemente independe da ECF, uma vez que manteve esse mesmo resultado quando se subdividiu o grupo de ceratocone com base na ECF. Touboul et al. (2011) defendem a hipótese de que o menor módulo elástico em córneas com ceratocone funcionaria como um artefato na mensuração da PIO através do IOPg, resultando em uma subestimação da mesma.

No presente estudo, valores médios de IOPcc semelhantes entre os grupos de estudo e de controle e entre todos os subgrupos apoiam o conceito de que este parâmetro expressa o valor de PIO menos dependente de características corneais (LUCE, 2005).

Os parâmetros relacionados ao comprimento dos picos de aplanção (path1, path11, path2 e path21) e o parâmetro relacionado à irregularidade na região entre

os picos (aplhf) foram significativamente menor no grupo controle. Um relato de caso sobre um paciente com ectasia corneal unilateral após cirurgia refrativa bilateral reportou múltiplas oscilações no gráfico do ORA do olho ectásico (KERAUTRET et al. 2008). Este achado resulta em um aumento no comprimento dos picos de aplanção e aumento da irregularidade na região entre os picos, apoiando o resultado do presente estudo.

Estudos prévios por Fontes et al. (2010a, 2011) evidenciaram uma diferença significativa na média de CH e CRF entre córneas com ceratocone e córneas normais, porém com uma grande sobreposição de valores entre os grupos. Eles sugeriram a realização de estudos envolvendo os outros parâmetros do ORA, pois acreditavam que alguns deles poderiam ter uma melhor performance em identificar ceratocone. Entretanto, os resultados do presente estudo contestam essa suposição. Apesar de haver tido uma diferença estatisticamente significativa na média de valores da maioria dos parâmetros do ORA, também houve uma grande sobreposição de valores entre os grupos, limitando o uso de um parâmetro isolado como critério único para diferenciar ceratocone de córneas normais.

A análise subdividindo os grupos com base na ECF aborda uma questão importante que ainda não tinha sido investigada, porém deve ser analisada com cautela devido ao número de córneas em cada um dos três subgrupos. A partir dos resultados do presente estudo, 22 parâmetros parecem independe da ECF: aspect21, CH, CRF, dive2, dslope2, dslope21, h2, h21, IOPcc, IOPg, mslew2, path1, path2, path21, p1area, p1area1, p2area, p2area1, slew2, uslope2, uslope21 e w21. Os outros 19 parâmetros parecem ser influenciados pela ECF

Quando analisados isoladamente, quatro dos 41 parâmetros do ORA tiveram uma performance excelente em distinguir graus I e II de ceratocone de córneas normais: p1area, p1area1, p2area e p2area1. Apesar de algumas ASCs terem diminuído ao investigar apenas olhos com ceratocone grau I, estes quatro parâmetros ainda foram os melhores em separar os grupos. Adicionalmente, apesar das ASCs terem novamente diminuído ao diferenciar ceratocone com ECF maior do que 500 μm de córneas normais, o p1area, p1area1 e p2area atingiram as maiores ASCs.

Um estudo prévio (MIKIELEWICZ et al. 2011) destacaram a excelente performance do p1area, p1area1, p2area e p2area1 em identificar graus I e II de

ceratocone. Entretanto, o CRF, CH, dive2, h1, h11, h2, h21 e time1 (este último parâmetro foi criado pelos próprios autores) também obtiveram ASC maior do que 0,900. No presente estudo, apesar destes últimos parâmetros (exceto time1, que não foi testado) não terem atingido uma ASC maior do 0,900, eles atingiram uma ASC maior do que 0,850. Essa discrepância entre os estudos possivelmente se origina da diferença nas amostras incluídas (uma com pacientes do Brasil e outra da Europa), uma vez que vários estudos (KIRWAN; O'KEEFE; LANIGAN, 2006; SONG et al. 2008) mostraram variações nos parâmetros do ORA entre raças.

Dois dos quatro parâmetros que obtiveram as melhores performances em identificar ceratocone no presente estudo (p1area e p1area1) derivam do primeiro pico de aplanção do gráfico do ORA e expressam informações sobre a área sob a curva dos 75% e 50% superiores do pico de aplanção. Os outros dois parâmetros (p2area e p2area1) expressam essas mesmas informações em relação ao segundo pico. Semelhantemente à literatura (FONTES et al. 2010a; 2010b; FONTES et al. 2011; MIKIELEWICZ et al. 2011), o presente estudo sugere que os parâmetros relacionados à área sob a curva são os melhores parâmetros do ORA para distinguir formas precoce de ceratocone de córneas normais, e que os quatro parâmetros originalmente colocados à disposição do oftalmologista (CH, IOPg, IOPcc e CRF) não são ideais para separar estes grupos. No presente estudo, o CRF e CH atingiram uma ASC de 0,881 e 0,856, respectivamente, ao diferenciar ceratocone graus I e II de córneas normais. Apesar de um estudo prévio (MIKIELEWICZ et al. 2011) investigando a identificação de formas precoces de ceratocone ter relatado uma ASC de 0,968 para o CRF e 0,900 para a CH, outros autores (TOUBOUL et al 2011) descreveram uma ASC tão baixa quanto 0,790 para o CRF e 0,680 para a CH ao distinguir esses pacientes. Deste modo, este último estudo e o resultado do presente estudo apoiam outros trabalhos (FONTES et al. 2010a; 2010b) que desencorajam o uso de CRF e CH como critério único para diferenciar ceratocone de córneas normais.

No presente estudo, a maior ASC obtida por um parâmetro isolado do ORA foi 0,931 (p2area), que inclusive foi maior do que a ASC do KMI. A ASC da avaliação conjunta dos quatro parâmetros que atingiram uma ASC maior do que 0,900 isoladamente foi maior do que a ASC do p2area. A análise conjunta de todos os parâmetros do ORA aumentou a ASC ainda mais (0,978). Um aumento na ASC ao

utilizar todos os parâmetros do ORA juntos também foi observado nos testes incluindo apenas grau I de ceratocone e córneas normais, e ceratocone com ECF maior do que 500 μm e córneas normais. Estes achados sugerem que dentre os 41 parâmetros do ORA há alguns que isoladamente não tem um bom desempenho em diferenciar ceratocone precoce de córneas normais, mas que melhoram significativamente a performance do exame quando combinados com outros parâmetros (FONTES et al 2010b). O KMI foi desenvolvido com base neste princípio. Entretanto, os resultados do presente estudo mostraram que ele não é a melhor junção de parâmetros do ORA para identificar formas precoce de ceratocone.

O presente estudo é o primeiro a aplicar dados dos 41 parâmetros do ORA em diferentes algoritmos de aprendizagem de máquina para otimizar a identificação de formas precoces de ceratocone. Os resultados alcançados evidenciaram que o uso de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos foi uma abordagem adequada para melhorar a performance do ORA em detectar graus I e II de ceratocone.

A melhor performance alcançada apenas com o uso de algoritmos de aprendizagem de máquina foi obtida usando a SVM (sensibilidade de 86,8%, especificidade de 91,9% e acurácia de 90,3% \pm 5,2%). Essa sensibilidade foi semelhante àquela descrita em um estudo prévio que usou apenas alguns parâmetros do ORA isoladamente para diferenciar córneas normais de formas precoces de ceratocone (sensibilidade de 87,0% ao usar a CH e 90,5% ao usar o CRF) (FONTES et al. 2010b), e maior do que a descrita por outros pesquisadores (sensibilidade de 66,0% ao usar a CH e 71,8% ao usar o CRF) (TOUBOUL et al. 2011). Entretanto, a especificidade do presente estudo foi maior do que a desses dois estudos prévios (91,9% versus 65,0% e 67,0% usando o CH, e 66,0% e 77,3% usando o CRF) (FONTES et al. 2010b; TOUBOUL et al. 2011). Desta forma, a acurácia no presente estudo também foi maior, refletindo a melhor performance em diferenciar formas precoces de ceratocone de córneas normais.

Todos os algoritmos de aprendizagem de máquina obtiveram um melhor desempenho em detectar graus I e II de ceratocone com o uso de estratégias de seleção de atributos, confirmando que dentre os 41 parâmetros do ORA há alguns redundantes e outros que funcionam como ruído quando utilizados para identificar essa doença. A melhor sensibilidade, especificidade e acurácia obtidas utilizando

estratégias de seleção de atributos em associação com modelos de aprendizagem de máquina foi 94,1%, 95,6% e 95,1% \pm 4.5%, respectivamente. Esses resultados contrastam com o melhor resultado descrito na literatura ao se investigar o uso isolado de alguns parâmetros do ORA para detectar formas precoces de ceratocone (sensibilidade de 90,5%, especificidade de 66,0% e acurácia de 77,0%). Esse desempenho foi alcançado utilizando o CRF (FONTES et al. 2010b).

Um subgrupo de 23 parâmetros do ORA foi selecionado e usado pela SVM para alcançar a melhor performance do presente estudo. Apenas dois dos quatro parâmetros que foram inicialmente colocados à disposição do oftalmologista foram incluídos neste subgrupo: a CH e o CRF. Esses dois parâmetros já tinham sido identificados em um estudo prévio como tendo uma habilidade excelente em diferenciar córneas normais de formas precoces de ceratocone quando usados isoladamente (MIKIELEWICZ et al. 2011). Os outros 21 parâmetros incluídos nesse subgrupo derivam dos 75% e 50% superiores dos picos de aplanção, evidenciando a importância de outros parâmetros do ORA na detecção de formas precoces de ceratocone, além dos quatro originais. Em um estudo prévio, cinco desses 21 parâmetros (p1area, p2area, h2, p1area1, p2area1) foram descritos como tendo uma performance excelente em identificar graus I e II de ceratocone quando utilizados isoladamente; 13 obtiveram uma performance regular, e três (w1, dslope21, path21) tiveram performances ruins (MIKIELEWICZ et al. 2011). Dessa forma, os resultados do presente estudo comprovaram que parâmetros do ORA que isoladamente não tem um bom desempenho em identificar formas precoces de ceratocone foram essenciais para otimizar esse exame quando combinados com outros parâmetros.

Em resumo, a melhor performance ao separar olhos com ceratocone graus I e II de córneas normais foi de 94,1% de sensibilidade, 95,6% de especificidade e 95,1% \pm 4.5% de acurácia, obtidos com a combinação de 23 parâmetros do ORA. Estudos futuros analisando a curva do gráfico do ORA e investigando a combinação de parâmetros do ORA com parâmetros de outros exames corneais, como topografia e tomografia, podem possivelmente melhorar ainda mais a identificação de fases precoces de ceratocone, aprimorando a triagem dos candidatos à cirurgia refrativa.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos com a metodologia utilizada, conclui-se que a maioria dos parâmetros do ORA tem um valor médio estatisticamente menor em olhos com graus I e II de ceratocone do que em olhos com córneas normais. Entretanto, a grande sobreposição de valores limita o uso isolado de cada parâmetro para diferenciar esses olhos. Vinte e dois parâmetros do ORA parecem independem da ECF. Quatro parâmetros relacionados com a área sob os picos do gráfico do ORA (p1area, p1area1, p2area, p2area1) são melhores para distinguir esses olhos quando usados de forma isolada do que os quatro que foram originalmente colocados à disposição do oftalmologista (CH, CRF, IOPg, IOPcc), e eles não são influenciados pela espessura corneal mais fina. O KMI não é a melhor junção de parâmetros do ORA para distinguir formas precoce de ceratocone de córneas normais. O uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos resultou na formação de um subgrupo de 23 parâmetros, que juntos otimizaram a performance do ORA na identificação de graus I e II de ceratocone.

REFERÊNCIAS

- AMBROSIO, R. Jr. et al. Clinical evidence of the enhanced sensitivity and specificity of corneal tomography and biomechanics for screening ectasia in refractive candidates. In: SYMPOSIUM ON CATARACT, IOL AND REFRACTIVE SURGERY. 2009, San Francisco, CA. **American Society of Cataract and Refractive Surgery annual meeting**. San Francisco, CA, 2009.
- _____. Corneal ectasia after LASIK despite low preoperative risk: tomographic and biomechanical findings in the unoperated, stable, fellow eye. **Journal of Refractive Surgery**, Thorofare, v. 26, n. 11, p. 906-911, 2010.
- BISHOP, C. M. **Pattern recognition and machine learning**. Cambridge: Springer, 2007.
- BROWN, K. E.; CONGDON, N. G. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. **Current Opinion in Ophthalmology**, Philadelphia, v. 17, n. 4, p. 338-343, 2006.
- CHAKRAVARTI, S. M. T. Lumican regulates collagen fibril assembly: skin fragility and corneal opacity on the absence of lumican. **Journal of Biophysical and Biochemical Cytology**, New York, v. 141, n. 5, p. 1277-1286, 1998.
- DUA, H. S. et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). **Ophthalmology**, New York, v. 120, n. 9, p. 1778-1785, 2013.
- DUPPS, W. J. Jr.; WILSON, S. E. Biomechanics and wound healing in the cornea. **Experimental Eye Research**, New York, v. 83, n. 4, p. 709-720, 2006.
- EHLERS, N. Studies on the hydration of the cornea with special reference to the acid hydration. **Acta Ophthalmologica**, Copenhagen, v. 44, n. 6, p. 924-931, 1966.
- EHRlich, J. R. et al. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyser. **Eye (Lond)**, London, v. 24, n. 10, p.1555-1560, 2010.
- FACELI, K. et al. **Inteligência artificial: uma abordagem de aprendizado de máquina**. 1. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2011.
- FONTES, B. M. et al. Corneal biomechanical metrics in eyes with refraction of -19.00 to +9.00 D in healthy Brazilian patients. **Journal Refractive Surgery**, Thorofare, v. 24, n. 9, p. 941-945, 2008.
- FONTES, B. M. et al. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 333-337, 2010a.
- _____. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. **Ophthalmology**, New York, v. 117, n. 4, p. 673-679, 2010b.

FONTES, B. M. et al. Ocular response analyzer measurements in keratoconus with normal central corneal thickness compared with matched normal control eyes. **Journal Refracture Surgery**, Thorofare, v. 27, n. 3, p. 209-215, 2011.

GREENHALGH, T. How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7107, p. 540-543, 1997.

GUYON, I.; ELISSEEFF, A. An introduction to variable and feature selection. **Journal of Machine Learning Research**, United States, v. 3, n.1, p.1157-1182, 2003.

HAYKIN, S. S. **Neural networks: a comprehensive foundation**. 2. ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999.

HU, Y. H. et al. Predicting warfarin dosage from clinical data: A supervised learning approach. **Artificial Intelligence in Medicine**, Netherlands, v. 56, n. 1, p. 27-34, 2012.

JOHN, G. H.; KAHAVI, R.; PFLEGER, K. Irrelevant feature and the subset selection problem. In: COHEN, W. W.; HIRSH, H. (Ed.). **Machine learning: proceedings of the eleventh international conference**. New Brunswick: Rutgers University, 1994, p. 121-129.

KAUFMAN, H. E. et al. Structure and function of the cornea. In: KAUFMAN, H. E.; BARRON, B.A.; McDONALD, M. B. (Ed.). **The cornea**. 2. ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000. p. 3-12.

KERAUTRET, J. et al. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v. 34, n. 3, p. 510-513, 2008.

KIRWAN, C.; O'KEEFE, M.; LANIGAN, B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. **American Journal of Ophthalmology**, New York, v.142, n. 2, p. 990-992, 2006.

KLEIN, S. R. et al. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patients without apparent preoperative risk factors. **Cornea**, New York, v. 25, n. 4, p. 388-403, 2006.

KOTSIANTIS, S. B.; ZAHARAKIS, I. D.; PINTELAS, P. E. Supervised machine learning: a review of classification techniques. **Informatica**, Europe, v. 31, p. 501-520, 2007.

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.

LEARDI, R.; BOGGIA, R.; TERRILE, M. Genetic algorithms as a strategy for feature selection. **Journal of Chemometrics**, Malden, v. 6, n. 1, p. 267-281, 1992.

LI, Y. et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. **Ophthalmology**, New York, v.119, n. 12, p. 2425-2433, 2012.

- LUCE, D. A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v. 31, n. 1, p. 156-162, 2005.
- MACHADO, A. P. et al. Comparing machine-learning classifiers in keratoconus diagnosis from ORA examinations. **Lecture Notes in Computer Science**, Heidelberg, v. 6747, n. 1, p. 90-95, 2011.
- MAEDA, N. et al. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, St Louis, v. 35, n. 6, p. 2749-2757, 1994.
- MAEDA, N.; KLYCE, S. D.; SMOLEK, M. K. Neural network classification of corneal topography. Preliminary demonstration. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, St Louis, v. 36, n. 7, p. 1327-1335, 1995.
- MAURICE, D. The cornea and sclera. In: DAVSON, H. **The Eye**. Orlando: Academic Press, 1984. p. 1-158.
- MIERSWA, I. et al. Yale: rapid prototyping for complex data mining tasks. In: UNGAR, L. et al (Ed.). **Proceedings of the 12th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD'06)**. Philadelphia, PA. New York: ACM, 2006. p. 935-940.
- MIKIELEWICZ, M. et al. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. **The British Journal of Ophthalmology**, London, v. 95, n. 6, p. 793-798, 2011.
- MINGERS, J. An empirical comparison of selection measures for decision-tree induction. **Machine Learning**, The Netherlands, v. 3, n.1, p. 319-342, 1982.
- MITCHELL, T. M. **Machine Learning**. New York: McGraw Hill, 1997.
- ORTIZ, D. et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v. 33, n. 8, p. 1371-1375, 2007.
- PLATT, J. Fast training of support vector machines using sequential minimal optimization. In: SCHOLKOPF, C.; BURGESS, C.; SMOLA, A. (Ed.). **Advances in Kernel Methods: Support Vector Learning**. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.
- RABINOWITZ, Y. S. Keratoconus. **Survey of Ophthalmology**, New York, v. 42, n. 4, p. 297-319, 1998.
- RANDLEMAN, J. B.; TRATTLER, W. B.; STULTING, R. D. Validation of the Ectasia Risk Score System for preoperative laser in situ keratomileusis screening. **American Journal of Ophthalmology**, New York, v. 145, n. 5, p. 813-818, 2008.
- RANDLEMAN, J. B. Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. **Current Opinion in Ophthalmology**, Philadelphia, v. 17, n. 4, p. 406-412, 2006.

ROMERO-JIMÉNEZ, M.; SANTODOMINGO-RUBIDO, J.; WOLFFSOHN, J. S. Keratoconus: a review. **Contact Lens & Anterior Eye: the Journal of the British Contact Lens Association**, Basingstoke, v. 33, n. 4, p.157-166, quiz 205, 2010.

RUSSELL, S. J.; NORVIG, P. **Inteligência artificial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SCHWEITZER, C. et al. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, St. Louis, v. 51, n. 5, p. 2403-2410, 2010.

SINJAB, M. M. Classification and patterns of keratoconus and keratectasia. In: **Quick guide to the management of keratoconus - A systematic step-by-step approach**. 1. ed: Springer Berlin Heidelberg, 2012.

SMOLEK, M. K. KLYCE, S. D. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, St. Louis, v. 38, n. 11, p. 2290-2299, 1997.

SONG, Y. et al. Corneal hysteresis and axial length among Chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) report no. 4. **American Journal of Ophthalmology**, New York, v. 145, n. 5, p. 819-826, 2008.

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, 2010.

STUDER, H. et al. Biomechanical model of human cornea based on stromal microstructure. **Journal of Biomechanics**, New York, v. 43, n. 5, p. 836-842, 2010.

TORRES, R. M. et al. Corneal biomechanics. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, Barcelona, v. 80, n. 4, p. 215-223, 2005.

TOUBOUL, D. et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v. 34, n. 4, p. 616-622, 2008.

TOUBOUL, D. et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v. 37, n.12, p. 2144-2150, 2011.

WITTEN, I. H.; FRANK, E.; HALL, M. A. Data Mining: **Practical Machine Learning Tools and Techniques**. 3. ed. Burlington: Morgan Kaufmann, 2011.

ZAREI-GHANA VATI, S. et al. Corneal deformation signal waveform analysis in keratoconic versus post-femtosecond laser in situ keratomileusis eyes after statistical correction for potentially confounding factors. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v. 38, n. 4, p. 607-614, 2012.

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.

ANEXO A – TRABALHO PUBLICADO

BIOMECHANICS

Analysis of Waveform-Derived ORA Parameters in Early Forms of Keratoconus and Normal Corneas

Bruna V. Ventura, MD; Aydano P. Machado, PhD; Renato Ambrósio, Jr., MD, PhD;
Guilherme Ribeiro, MD; Luana N. Araújo, MS; Allan Luz, MD; João Marcelo Lyra, MD, PhD

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) performance in differentiating grades I and II keratoconus from normal corneas using 41 parameters individually and to assess the effect of analyzing all parameters together.

METHODS: This study compared the mean value of 41 ORA parameters in grades I and II keratoconus with healthy age-matched control eyes. Only eyes with a central corneal thickness between 500 and 600 μm were included. The area under the receiver operating characteristic curve was calculated for each of the 41 parameters independently and for all of the parameters together.

RESULTS: This study included 136 eyes with normal corneas and 68 eyes with grades I and II keratoconus. When analyzed individually, four ORA parameters (p1area, p1area1, p2area, and p2area1) had an area under the curve greater than 0.900 for discriminating between both groups. The p2area was the parameter that achieved the largest area under the curve individually (0.931). The area under the curve increased to 0.978 when analyzing all parameters together.

CONCLUSION: Alternative ORA parameters are better for differentiating grades I and II keratoconus from normal corneas than the four parameters originally available for ophthalmologists (corneal hysteresis, Goldmann-correlated intraocular pressure, corneal-compensated intraocular pressure, and corneal resistance factor). Although the ORA did not achieve 100% accuracy, the discrimination between these two groups was optimized by combining all parameters.

[*J Refract Surg.* 2013;29(9):637-643.]

The cornea is a tissue with viscoelastic properties. The alterations in its stromal structure are intimately related to its biomechanical behavior.¹ The commercially available Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) uses a dynamic bidirectional applanation process to quantify corneal biomechanical properties in vivo and to determine intraocular pressure (IOP).² The four ORA parameters that were originally introduced in ophthalmology are corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF), Goldmann-correlated IOP (IOPg), and corneal-compensated IOP (IOPcc). An additional 37 parameters are generated from the ORA waveform. They are the mathematical representation of this waveform, not corresponding to specific corneal biomechanical properties.³

The investigation of some ORA parameters independently in keratoconic corneas has shown that even though they possess a statistically lower mean value when compared to normal corneas, the large measurement overlap between both groups of patients results in poor test performance for differentiating normal and abnormal corneas.⁴⁻⁶ However, a parameter that is completely useless by itself may significantly improve the test's performance when combined with other parameters. Thus, the purpose of the current study was to evaluate and compare each ORA parameter mean value in patients with early keratoconus to healthy control individuals. In addition, we assessed the ORA's ability to differentiate grades I and II keratoconus from normal corneas using each of the 41 parameters individually and the effect of analyzing ORA parameters together.

From the Brazilian Study Group of Artificial Intelligence and Corneal Analysis, Maceió, Rio de Janeiro, and Recife, Brazil (BVV, APM, RA, GR, LNA, AL, JML); Altino Ventura Foundation, Recife, Brazil (BVV); Federal University of Alagoas, Maceió, Brazil (BVV, APM, LNA); Instituto de Olhos Renato Ambrósio, Rio de Janeiro, Brazil (RA, AL); Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil (RA, AL); and Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Brazil (GR, JML).

Submitted: February 6, 2012; Accepted: May 13, 2013

Dr. Ambrósio is a consultant for Oculus Optikgeräte GmbH and Reichert Ophthalmic Instruments. The remaining authors have no financial or proprietary interest in the materials presented herein.

Correspondence: Brunna V. Ventura, MD, Rua da Soledade, 170, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brazil 50070-020. E-mail: brunaventuramd@gmail.com

doi:10.3928/1081597X-20130819-05

ORA Parameters in Keratoconic and Normal Corneas/Ventura et al

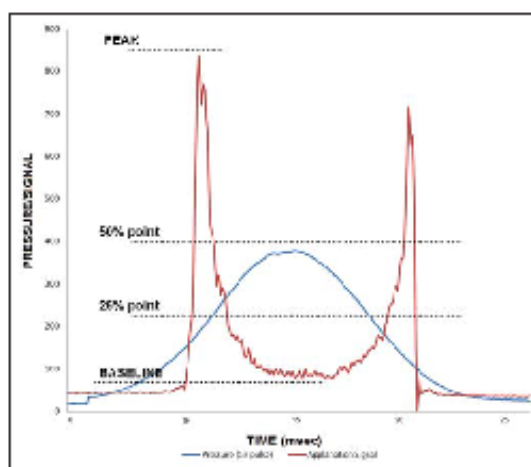


Figure 1. The Ocular Response Analyzer (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) generates a waveform from which parameters originate. Several parameters are derived from the upper 75% of the applanation peaks and others describe characteristics of the upper 50%.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

This comparative case series study was approved by the Ethics Committee of the Altino Ventura Foundation and followed the tenets of the Declaration of Helsinki. All study participants were told the purpose of the study and gave informed consent before inclusion.

All patients who submitted to ORA (version 3.01) in the private practice of one surgeon (RA) from 2007 to 2009 were eligible to participate in this study. Exclusion criteria included patients younger than 18 years, previous ocular surgery, eye disease other than keratoconus, chronic use of topical medications, corneal scars or opacities, and grades III and IV keratoconus according to the Krumeich severity classification (central keratometry greater than 53.0 diopters [D]).⁷ Contact lenses were removed at least 72 hours prior to the ORA examination.

Patients underwent a comprehensive ophthalmologic examination, including review of their medical history, corrected visual acuity, slit-lamp microscopy, and funduscopic examination. In addition, patients submitted to testing with the Placido disk topography (Humphrey ATLAS; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), Pentacam tomography (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), and ORA. All measurements were taken during the same visit between 8 AM and 6 PM. Only high-quality ORA readings (defined by the manufacturer as fairly symmetrical height force-in and force-out applanation signal peaks on the ORA waveform) were accepted for the study.

The same experienced corneal specialist (RA) identified eyes with normal corneas and eyes with keratoconus. Diagnosis of keratoconus was made by topographic evaluation (increased area of corneal power surrounded by concentric areas of decreasing power, inferior-superior power asymmetry, and skewing of the steepest radial axes above and below the horizontal meridian).⁸ Only patients with grades I and II keratoconus (central keratometry 53.0 D or less)⁷ and central corneal thickness (CCT) between 500 and 600 μm were included in the study group. Pentacam CCT measurements were used as opposed to the thickness at the thinnest point of the cornea because the air-puff system of the ORA is aligned with the corneal center and not with the thinnest point. Keratoconic eyes were matched with healthy controls according to age (± 2 years). The control eyes also had a CCT between 500 and 600 μm .

OCULAR RESPONSE ANALYZER

The ORA has an infrared electro-optical system that monitors corneal deformations. It delivers a precisely metered collimated air pulse to the eye. The cornea suffers an inward movement, passing a first applanation state before assuming a concave shape. The air pressure progressively declines after this first applanation and the cornea passes through a second applanation state while returning to its normal convex curvature. The examination generates a waveform that contains two peaks, corresponding to the inward and outward applanation events (Figure 1).² Forty-one parameters originate from this examination (Table A, available in the online version of this article).^{2,3,9} In addition, the Keratoconus Match Index (KMI) is generated. The KMI is a composite value that derives from seven ORA waveform parameters using a proprietary algorithm. It represents the similarity of the waveform from an eye to the average waveform characteristics of various eyes with keratoconus.

DATA ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SPSS (version 12.0; SPSS, Inc., Chicago, IL) for Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Qualitative characteristics were expressed by their absolute and relative frequencies, and compared between the groups using the chi-square test. Quantitative characteristics were expressed by their minimum and maximum value, mean, and standard error of the mean. They were compared between the keratoconus and normal cornea groups using Student's *t* test. To evaluate the effect of the thinnest corneal thickness in each ORA parameter and in the KMI, we further subdivided the keratoconus and normal cornea groups based on the thinnest corneal thickness (greater than or less than 500 μm).

We compared the groups by analysis of variance. Bonferroni correction for multiple comparisons was used when analyzing pairwise differences. A *P* value less than .05 was used to reject the null hypothesis.

To better evaluate the ORA performance in differentiating normal corneas from those with early stages of keratoconus, we calculated the receiver operating characteristic curve for each of the 41 ORA parameters individually using Medcalc software (version 12.0.1; MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgium). The curves were quantified using the area under the curve (AUC). An AUC greater than 0.900 was considered to reflect a good ability to distinguish keratoconic from normal corneas, whereas 0.700 was the cutoff point that defined poor parameter performance.³ In addition, we analyzed all 41 ORA parameters together to investigate the possible interdependence between parameters for keratoconus identification optimization using ORA. We used RapidMiner software (version 5.1; Rapid-I GmbH, Dortmund, Germany)¹⁰ to apply the data of all of the parameters to the radial basis function neural network and we used Medcalc software to calculate this ROC curve.

To validate the radial basis function neural network, a ten-fold cross-validation technique was used. Briefly, in this technique, the cases are divided into 10 mutually exclusive and equal-sized subsets. These subsets are randomly constructed, maintaining the class distribution of the whole dataset. When testing each subset, the algorithm is first trained on the union of all other subsets.¹¹ We also used the radial basis function neural network and the Medcalc software to calculate the AUC of the composite of the ORA parameters that achieved an AUC greater than 0.900 when analyzed independently. Additionally, we calculated the AUC of the KMI. Because differentiating grade I keratoconus from normal corneas and differentiating keratoconus with thinnest corneal thickness greater than 500 μm from normal corneas can be clinically challenging, we analyzed the AUC attained by each ORA parameter when differentiating these two sets of patients. The AUC achieved by the KMI and by the composite of all 41 ORA parameters when separating these patients was also assessed.

RESULTS

A total of 106 patients (204 eyes) were enrolled in the study: 54 (50.9%) men and 52 (49.1%) women. One hundred thirty-six (66.7%) eyes were classified as normal and 68 (33.3%) eyes were diagnosed as having keratoconus. According to the Krumeich severity classification,⁷ 49 (72.1%) eyes had grade I keratoconus and 19 (27.9%) eyes had grade II. In the keratoconus group, the mean patient age was 31.1 ± 11.6 years (range: 18.0 to 63.0 years) and the male-to-female ratio was 23:15.

In the normal cornea group, the mean patient age was 30.9 ± 11.3 years (range: 18.0 to 63.2 years) and the male-to-female ratio was 31:37. Both groups of patients had similar ages ($P = .899$, Student's *t* test) and gender distribution ($P = .203$, chi-square test). The mean CCT was 510.8 ± 1.2 μm (range: 500 to 569 μm) in the keratoconus group and 543.6 ± 2.2 μm (range: 500 to 599 μm) in the normal cornea group ($P < .0001$, Student's *t* test). The mean thinnest corneal thickness was 472.2 ± 2.9 μm (range: 412 to 569 μm) in the keratoconus group and 543.4 ± 2.3 μm (range: 501 to 599 μm) in the normal cornea group ($P < .0001$, Student's *t* test).

The differences in the mean values of most ORA parameters were statistically significant ($P < .0001$, Student's *t* test) between the keratoconus group and the control group. In all of these cases, the mean value in the keratoconus group was lower than in the control group, except for *aplhf*, *path1*, *path11*, *path2*, and *path21*. However, there was a large overlap in the parameters' values between the groups (Table B, available in the online version of this article).

When we subdivided the keratoconic and normal corneas based on the thinnest corneal thickness, 52 keratoconic corneas had a thinnest corneal thickness less than 500 μm , 16 keratoconic corneas had a thinnest corneal thickness greater than 500 μm , and all 136 normal corneas had a thinnest corneal thickness greater than 500 μm . The mean thinnest corneal thickness was 457.9 ± 3.2 μm (range: 412 to 499 μm) in the keratoconus subgroup with thinnest corneal thickness less than 500 μm and 518.5 ± 5.0 μm (range: 500 to 569 μm) in the keratoconus subgroup with thinnest corneal thickness greater than 500 μm ($P < .0001$, Student's *t* test). Both keratoconus subgroups had similar distribution of grades I and II keratoconus (subgroup with thinnest corneal thickness less than 500 μm : 15 [28.8%] eyes with grade I keratoconus; subgroup with thinnest corneal thickness greater than 500 μm : 4 [25.0%] eyes with grade I keratoconus; $P = .518$, chi-square test). The values of the 41 ORA parameters and of KMI in each subgroup and the comparison between the subgroups are shown in Table C (available in the online version of this article). The three parameters (*dslope2*, *dslope21*, and *IOPcc*) that had similar mean values when comparing keratoconic and normal corneas in the previous analysis continued having similar mean values when comparing the groups subdivided based on thinnest corneal thickness. Twenty-three parameters that had a significantly different mean value when comparing the keratoconic and normal corneas in the previous analysis had similar mean values between both subgroups of keratoconic corneas and maintained a different mean value when compared to the normal corneas (parameters shown in bold in Table C). However,

ORA Parameters in Keratoconic and Normal Corneas/Ventura et al

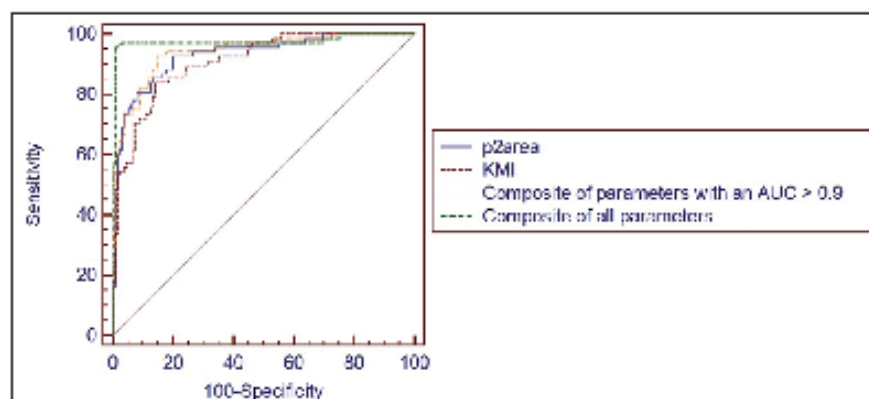


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curves for distinguishing between mildly forms of keratoconic and normal corneas. The ROC curves express the performance achieved by p2area, Keratoconus Match Index (KMI), and the composite of Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) parameters that achieved an area under the curve (AUC) greater than 0.9 when analyzed independently and the composite of all 41 ORA parameters.

although not statistically significant, five of these parameters (dive1, h1, h11, KMI, and mslew1) tended to have an increase in parameter value related to an increase in thinnest corneal thickness. Ten parameters (aindex, aplhf, aspect2, aspect21, bindex, dslope11, path11, uslope11, w11, and w2) that had a significantly different mean value when comparing the keratoconic and normal corneas in the previous analysis had similar mean values between both subgroups of keratoconic corneas and maintained a different mean value when comparing one of the keratoconus subgroups with the normal corneas. However, this was not seen when comparing the other keratoconus subgroup and the normal corneas.

Five parameters (aspect1, aspect11, dslope1, slew1, and uslope1) that had a significantly different mean value when comparing the keratoconic and normal corneas in the previous analysis had a statistically lower mean value in the keratoconus group with thinnest corneal thickness less than 500 μm when compared to the other two groups. For these parameters, the keratoconus group with thinnest corneal thickness greater than 500 μm had a lower mean value than the normal cornea group, but this difference did not reach statistical significance. One parameter (w1) that had a significantly different mean value when comparing the keratoconic and normal corneas in the previous analysis had a statistically lower mean value in the keratoconus group with thinnest corneal thickness greater than 500 μm when compared to the other two groups. The keratoconus group with thinnest corneal thickness less than 500 μm had a lower mean value than the normal cornea group, but this difference did not reach statistical significance.

When analyzed independently, four ORA parameters had a good ability to distinguish mild stages of keratoconus from normal corneas: p1area, p2area, p1area1, and p2area1. Of these, the biggest AUC was achieved with p2area (0.931). Fourteen parameters had poor performance: aindex, aspect2, aspect21, bindex,

dslope11, dslope2, dslope21, IOPcc, path11, path21, w1, w2, w11, and w21. The lowest AUC was attained with IOPcc (0.579). The KMI achieved an AUC of 0.909. The mean KMI was 0.4 ± 0.05 (range: -0.5 to 1.0) in the keratoconic corneas and 0.9 ± 0.03 (range: -0.2 to 1.8) in the normal corneas ($P < .0001$, Student's *t* test). The composite of p1area, p2area, p1area1, and p2area1 reached an AUC of 0.941. When using all ORA parameters together to differentiate keratoconic and normal corneas, the AUC increased to 0.978 (Figure 2).

In Table 1 we report the AUC achieved by each ORA parameter when differentiating grade I keratoconus from normal corneas and when differentiating keratoconus with thinnest corneal thickness greater than 500 μm from normal corneas. The KMI achieved an AUC of 0.887 and 0.857 when differentiating these two sets of patients, respectively. The former AUC increased to 0.964 and the latter increased to 0.916 when using the composite of all 41 ORA parameters.

DISCUSSION

Corneal biomechanical characteristics depend on many factors, including CCT and corneal collagen fiber density, orientation, and distribution.^{3,12-14} The alterations observed in keratoconic corneas are intrinsically related to these factors and, consequently, alter the tissue's biomechanics.⁷ Similarly to another study,⁶ we only included eyes with a CCT between 500 and 600 μm to compare our groups, although the mean CCT and minimum corneal thickness in the keratoconus group were significantly lower. Previous studies^{13,15} have also suggested that variations in biomechanical measures occur with age. Therefore, our keratoconic eyes were age matched with healthy controls.

Most ORA parameters had a significantly lower mean value in the keratoconus group when compared to the control group, in agreement with previous studies⁴⁻⁶ that investigated CH, CRF, IOPg, IOPcc, and h1 in

keratoconic and normal corneas. This suggests that keratoconic corneas applanate slightly earlier and in response to a slightly lower rate of air pressure, which has also been reported in forme fruste keratoconus.^{14,16} Similar to Touboul et al.,⁸ the mean IOPg was lower in keratoconic corneas. This parameter appeared to be independent of corneal thickness because the same result was found after subdividing the keratoconus group into thin and thick corneas. Touboul et al.⁸ hypothesized that there might be an artifact in the IOP assessment of keratoconic corneas using IOPg because of the lower elastic modulus, which would cause an underestimation of the measured pressure. Our finding that the mean IOPcc was similar between both groups and even between all subgroups supports the fact that it is the pressure measurement least dependent on corneal characteristics.²

The parameters related to the absolute value of the path lengths around the peaks (path1, path11, path2, and path21) and the parameter related to the irregularity of the waveform region between the peaks (aplhf) were significantly lower in our control eyes. A previous case report on unilateral corneal ectasia after bilateral LASIK described multiple oscillations in the waveform from the ectatic eye.¹⁶ This supports our finding of higher mean path lengths around the peaks and a higher mean aplhf in keratoconic eyes.

Previous studies by Fontes et al.^{4,5} have shown a significant difference in mean CH and CRF between keratoconic and normal corneas associated with a large overlap in these parameter values. They postulated that the other parameters derived from the waveform could be more sensitive for discriminating abnormal corneas, which was not verified in our study. Although there was a statistically significant difference between the groups with respect to the mean value of the majority of the parameters, there was also a large scatter of the parameter values, which limits the use of each parameter as a sole criterion for differentiating mild keratoconus from normal corneas.

The analysis subdividing the groups based on the thinnest corneal thickness has to be analyzed cautiously due to the number of corneas in each of the three subgroups. Also, it is difficult to isolate the influence of pachymetry on the ORA data because eyes with thicker corneas might also have less advanced keratoconus, which could possibly affect the ORA parameters' values. Twenty-six parameters had the same results when comparing the subgroups versus when comparing all keratoconic corneas to normal corneas. However, although not statistically significant, five of these parameters (dive1, h1, h11, KMI, and mslew1) tended to have an increase in parameter value related to an increase in thinnest corneal thickness. This finding may possibly become statistically significant with a larger sample

TABLE 1
Area Under ROC Curve Representing Each ORA Parameter's Ability to Differentiate Between Normal Corneas and Grade I Keratoconus, and Between Normal Corneas and Keratoconic Corneas With a Thinnest Corneal Thickness of > 500 μ m

Parameter	Normal vs Grade I Keratoconus	Normal vs Keratoconic Corneas With a Thinnest Corneal Thickness > 500 μ m
aindex	0.635	0.674
aplhf	0.749	0.720
aspect1	0.727	0.767
aspect11	0.693	0.699
aspect2	0.654	0.688
aspect21	0.662	0.732
bindax	0.556	0.674
CH	0.860	0.718
CRF	0.867	0.722
dive1	0.772	0.780
dive2	0.851	0.779
dslope1	0.695	0.740
dslope11	0.650	0.565
dslope2	0.605	0.636
dslope21	0.612	0.656
h1	0.858	0.849
h11	0.858	0.849
h2	0.840	0.857
h21	0.840	0.857
IOPcc	0.543	0.513
IOPg	0.789	0.628
mslew1	0.746	0.766
mslew2	0.725	0.719
path1	0.694	0.590
path11	0.636	0.533
path2	0.709	0.672
path21	0.606	0.602
p1area	0.904	0.882
p1area1	0.883	0.861
p2area	0.908	0.867
p2area1	0.880	0.821
slew1	0.711	0.752
slew2	0.729	0.764
uslope1	0.712	0.759
uslope11	0.708	0.758
uslope2	0.734	0.764
uslope21	0.730	0.749
w1	0.686	0.544
w11	0.610	0.573
w2	0.649	0.567
w21	0.660	0.540

ROC = receiver operating characteristic; ORA = Ocular Response Analyzer; CH = corneal hysteresis; CRF = corneal resistance factor; IOPcc = corneal-compensated intraocular pressure; IOPg = Goldmann-compressed intraocular pressure. The Ocular Response Analyzer is manufactured by Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY.

size. Ten parameters that had a significantly different mean value when comparing all keratoconic corneas to normal corneas had similar mean values between both subgroups of keratoconic corneas and maintained a different mean value when comparing one of the keratoconus subgroups with the normal corneas, whereas this was not observed when comparing the other keratoconus subgroup with the normal corneas. Although not statistically significant, the values of all of these parameters, except for aspect21, tended to be related to corneal thickness. This finding can possibly become statistically significant with a larger sample size. A larger sample may also result in a significant difference between the aspect21 mean values of both keratoconus subgroups when compared to the normal group.

Our results suggest that aspect1, aspect11, dslope1, slew1, uslope1 and w1 are possibly influenced by the thinnest corneal thickness. Five of these parameters had a statistically lower mean value in the keratoconus subgroup with thinnest corneal thickness less than 500 μm when compared to the other two groups. The keratoconus subgroup with thinnest corneal thickness greater than 500 μm had a lower mean value than the normal cornea group, but this difference did not reach statistical significance. A larger sample may confirm that these five ORA parameters are influenced by the thinnest corneal thickness, with an increase in parameter value being related to an increase in thinnest corneal thickness. In addition, one parameter (w1) had a statistically lower mean value in the keratoconus group with thinnest corneal thickness greater than 500 μm when compared to the other two groups. The keratoconus group with thinnest corneal thickness less than 500 μm had a lower mean value than the normal cornea group, but this difference did not reach statistical significance. This possibly suggests that other variables in addition to the thinnest corneal thickness and the presence of keratoconus biomechanical modifications also influence w1, which is supported by its poor performance in differentiating keratoconic and normal corneas. By dividing the groups based on corneal thinnest point, we observed that although corneal thickness might influence the ORA data to a degree, affecting some parameters more than others, it alone cannot explain the differences observed between the normal and keratoconus groups. Thus, future studies are necessary to confirm and further investigate these findings and assess their clinical significance.

When analyzed independently, four of the 41 ORA parameters achieved the best performance in distinguishing grades I and II keratoconus from normal corneas: p1area, p1area1, p2area, and p2area1. Although the AUCs decreased when assessing only grade I keratoconus and normal corneas, these four parameters were still the best.

In addition, despite the lower AUCs reached when differentiating keratoconic corneas with a thinnest corneal thickness greater than 500 μm from normal corneas, p1area, p1area1, and p2area achieved the highest AUCs.

A previous study³ also highlighted p1area, p1area1, p2area, and p2area1 for their good performance in identifying grades I and II keratoconus. However, that study also reported an AUC higher than 0.900 for CRF, CH, dive2, h1, h11, h2, h21, and time1 (a temporal parameter created by the authors). In our analysis, although the latter parameters (except time1, which was not tested) did not achieve an AUC of 0.900 when differentiating grades I and II keratoconus from normal corneas, they all had an AUC greater than 0.850. This disparity in the identified parameters is possibly due to the different patient sample included in both studies, one from Brazil and the other from Europe, because previous studies^{17,18} have shown variations in ORA parameter values between races.

Two of the four ORA parameters that achieved the best performance in identifying keratoconus in the current study are related to the first applanation peak (p1area and p1area1) and comprise information pertaining to the 75% and 50% area under the peak, respectively. The two other parameters (p2area and p2area1) express this same information regarding the second applanation peak. In accordance with the literature,^{3-5,19} our study suggests that the parameters related to the area under the peaks are the best ORA parameters to distinguish early keratoconus from normal corneas and that the four original parameters (CH, IOPg, IOPcc, and CRF) are not ideal for discriminating these groups. In our study, the CRF and CH reached an AUC of 0.881 and 0.856, respectively, when discriminating grades I and II keratoconus from normal corneas. Although a previous study³ assessing the differentiation between normal and mild keratoconic eyes found an AUC of 0.968 for CRF and 0.900 for CH, another study⁶ described an AUC as low as 0.790 for CRF and 0.680 for CH when distinguishing these two groups. Thus, this latter study and our results support previous findings^{3,19} that discourage the use of CRF and CH as the only criteria for discriminating between keratoconic and normal corneas.

In our analysis assessing grades I and II keratoconus and normal corneas, the greatest AUC obtained by the ORA parameters individually was 0.931 (p2area), which was larger than the AUC achieved by the KMI. The AUC of the composite of the four parameters that reached an AUC greater than 0.900 when analyzed independently was slightly larger than when using p2area alone. However, the analysis of all ORA parameters together increased the AUC to 0.978. An increase in AUC when using the composite of the 41 ORA parameters

was also seen when analyzing only grade I keratoconus and normal corneas, and only keratoconic corneas with a thinnest corneal thickness greater than 500 μm and normal corneas. These findings suggest that among the 41 ORA parameters there are some parameters that do not have a good performance in differentiating mildly keratoconic from normal corneas when used independently, but that significantly improve test performance when combined with other parameters. KMI was developed based on this principle. However, it is not the best performing composite parameter to distinguish between keratoconic and normal corneas. Further research is warranted to select the specific parameters that improve ORA performance in distinguishing between normal and mildly keratoconic corneas when applied together, excluding those parameters that are redundant or that add noise. Moreover, despite our results, corneal topography still distinguishes these two groups better than the ORA, because the diagnosis of keratoconus was known in these cases by topography.²⁰ Thus, future studies integrating ORA parameters and those of other keratoconus screening methods, such as corneal topography and tomography, may enhance the identification of early keratoconus even more.

Most ORA parameters were statistically lower in eyes with grades I and II keratoconus when compared to healthy control eyes. However, the large overlap between the groups limits the use of each parameter individually. Our study suggests that the four ORA parameters related to the area under the peaks are better for discriminating between early keratoconus and normal corneas than the four original parameters used independently, and that corneal thickness possibly does not have an important influence in these former parameters. In addition, KMI was not the best composite parameter to distinguish the groups. Although the ORA did not achieve 100% accuracy, the test performance was enhanced using the combined analysis of all 41 ORA parameters.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study concept and design (BVV, APM, RA, GR, LNA, AL, JML); data collection (RA); analysis and interpretation of data (BVV, APM, GR, LNA, AL, JML); drafting of the manuscript (BVV); critical revision of the manuscript (APM, RA, GR, LNA, AL, JML); statistical expertise (BVV); obtained funding (LNA); administrative, technical, or material support (BVV, APM, RA, GR, LNA, AL, JML); supervision (APM, RA, AL, JML)

REFERENCES

- Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*. 2006;83:709-720.
- Luca DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:156-162.

- Mikolowicz M, Kotliar K, Barraquer RI, Michael R. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterization of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:793-798.
- Fontes BM, Ambrósio R Jr, Velardo GC, Nosé W. Ocular response analyzer measurements in keratoconus with normal central corneal thickness compared with matched normal control eyes. *J Refract Surg*. 2011;27:209-215.
- Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D, Velardo GC, Nosé W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arg Bras Oftalmol*. 2010;73:333-337.
- Touboul D, Bénard 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;37:2144-2150.
- Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24:456-463.
- Wang M, ed. Topographic presentation of common corneal diseases. In: Zhang Z. *Corneal topography in the wavefront era: A guide for clinical application*. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 2006:85-96.
- Ehrlich JR, Haseltine S, Shimmyo M, Radcliffe NM. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyzer. *Eye (Lond)*. 2010;24:1555-1560.
- Misrowski I, Wurst M, Klinkenberg R, Scholz M, Euler T. Yale: rapid prototyping for complex data mining tasks. Presented at the Twelfth International Conference of the Association for Computing Machinery Special Interest Group on Knowledge Discovery and Data Mining; August 20-23, 2006; Philadelphia, PA.
- Chen S, Zhou S, Yin FF, Marks LB, Das SK. Investigation of the support vector machine algorithm to predict lung radiation-induced pneumonitis. *Med Phys*. 2007;34:3808-3814.
- Torres RM, Marayo-Lloves J, Jaramillo MA, Galvis V. Corneal biomechanics [article in Spanish]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2005;80:215-223.
- Zarei-Ghanavati S, Ramirez-Miranda A, Yu F, Hamilton DR. Corneal deformation signal waveform analysis in keratoconic versus post-femtosecond laser in situ keratomileusis eyes after statistical correction for potentially confounding factors. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:607-614.
- Schwuitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Karautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2403-2410.
- Touboul D, Roberts C, Karautret J, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:616-622.
- Karautret J, Colin J, Touboul D, Roberts C. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:510-513.
- Song Y, Congdon N, Li L, et al. Corneal hysteresis and axial length among Chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) report no. 4. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:819-826.
- Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:990-992.
- Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D, Velardo GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology*. 2010;117:673-679.
- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.

TABLE A
Description of the Ocular Response Analyzer Parameters

Parameter	Description
aindex	Roughness of the upper 75% of the first applanation peak
aplf	Irregularity of the region between the peaks
aspect1	Aspect ratio of the upper 75% of the first applanation peak (height/width)
aspect11	Aspect ratio of the upper 50% of the first applanation peak (height/width)
aspect2	Aspect ratio of the upper 75% of the second applanation peak (height/width)
aspect21	Aspect ratio of the upper 50% of the second applanation peak (height/width)
bindx	Roughness of the upper 75% of the second applanation peak; difference between the two applanation air pressure values (P1 and P2).
CH	Represents the corneal viscoelastic damping and reflects the capacity of corneal tissue to absorb and dissipate energy
CRF	Calculated using a proprietary algorithm; is an indicator of overall corneal resistance
dive1	Absolute value of the monotonic decrease on the downslope part of the first applanation peak starting at the peak value
dive2	Absolute value of the monotonic decrease on the downslope part of the second applanation peak starting at the peak value
dslope1	Downward slope of the upper 75% of the first applanation peak
dslope11	Downward slope of the upper 50% of the first applanation peak
dslope2	Downward slope of the upper 75% of the second applanation peak
dslope21	Downward slope of the upper 50% of the second applanation peak
h1	Height of the upper 75% of the first applanation peak
h11	Height of the upper 50% of the first applanation peak
h2	Height of the upper 75% of the second applanation peak
h21	Height of the upper 50% of the second applanation peak
IOPcc	Uses the CH to determine an intraocular pressure value that is less affected by corneal properties, such as central corneal thickness
IOPg	The mean of the two applanation air pressure values (P1 and P2); correlates with Goldmann tonometry results
mslow1	Maximum single step increase in rise of the first applanation peak
mslow2	Maximum single step increase in rise of the second applanation peak
path1	Path length around the upper 75% of the first applanation peak
path11	Path length around the upper 50% of the first applanation peak
path2	Path length around the upper 75% of the second applanation peak
path21	Path length around the upper 50% of the second applanation peak
p1area	Area under the curve of the upper 75% of the first applanation peak
p1area1	Area under the curve of the upper 50% of the first applanation peak
p2area	Area under the curve of the upper 75% of the second applanation peak
p2area1	Area under the curve of the upper 50% of the second applanation peak
slow1	Aspect ratio of dive1 (value of dive1 divided by width of dive1 region)
slow2	Aspect ratio of dive2 (value of dive2 divided by width of dive2 region)
uslope1	Upward slope of the upper 75% of the first applanation peak
uslope11	Upward slope of the upper 50% of the first applanation peak
uslope2	Upward slope of the upper 75% of the second applanation peak
uslope21	Upward slope of the upper 50% of the second applanation peak
w1	Width of the upper 75% of the first applanation peak
w11	Width of the upper 50% of the first applanation peak
w2	Width of the upper 75% of the second applanation peak
w21	Width of the upper 50% of the second applanation peak

CH = corneal hysteresis; CRF = corneal resistance factor; IOPcc = corneal-compensated intraocular pressure; IOPg = Goldmann-correlated intraocular pressure
 The Ocular Response Analyzer is manufactured by Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY.

TABLE B
ORA Parameters in Patients With Mild Forms of Keratoconus and Normal Corneas

Parameter ^a	Keratoconus Mean ± SEM (Range) (68 Eyes)	Normal Corneas Mean ± SEM (Range) (136 Eyes)	P	AUC
aindex	7.8 ± 0.3 (1.2 to 10.0)	9.1 ± 0.1 (4.0 to 10.0)	< .0001	0.690
aphf	1.8 ± 0.2 (1.0 to 2.8)	1.3 ± 0.02 (0.7 to 2.0)	< .0001	0.763
aspect1	14.9 ± 1.1 (3.2 to 56.0)	21.3 ± 0.5 (7.8 to 39.3)	< .0001	0.771
aspect11	20.9 ± 1.6 (4.2 to 63.8)	28.5 ± 0.8 (9.7 to 49.1)	< .0001	0.732
aspect2	17.8 ± 1.6 (2.5 to 66.7)	21.8 ± 0.7 (4.5 to 55.0)	.01	0.666
aspect21	23.9 ± 1.9 (5.3 to 66.9)	29.9 ± 1.1 (4.6 to 69.9)	.003	0.661
bindax	8.2 ± 0.3 (0.4 to 10.0)	9.3 ± 0.1 (4.2 to 10.0)	< .0001	0.582
CH	7.9 ± 0.2 (4.9 to 13.4)	10.4 ± 0.1 (5.9 to 14.8)	< .0001	0.856
CRF	7.1 ± 0.3 (4.0 to 15.0)	10.2 ± 0.2 (6.0 to 15.5)	< .0001	0.881
dive1	227.2 ± 13.6 (39.0 to 439.0)	379.7 ± 12.2 (32.5 to 631.2)	< .0001	0.801
dive2	162.0 ± 10.0 (26.5 to 382.5)	303.7 ± 9.0 (68.0 to 551.3)	< .0001	0.856
dslope1	22.2 ± 1.6 (3.8 to 74.3)	31.0 ± 0.8 (11.6 to 54.9)	< .0001	0.744
dslope11	38.4 ± 3.3 (5.8 to 128.4)	48.1 ± 1.7 (11.7 to 109.1)	.004	0.674
dslope2	27.3 ± 2.9 (1.5 to 146.1)	28.6 ± 1.0 (5.5 to 83.2)	.607	0.612
dslope21	41.8 ± 3.7 (8.4 to 131.8)	47.7 ± 2.1 (5.8 to 135.1)	.142	0.603
h1	273.4 ± 13.6 (89.3 to 504.8)	458.2 ± 9.0 (217.5 to 645.2)	< .0001	0.882
h11	182.3 ± 9.1 (65.0 to 336.5)	305.5 ± 6.0 (145.0 to 430.1)	< .0001	0.882
h2	226.6 ± 12.3 (64.7 to 545.8)	380.5 ± 8.8 (106.9 to 643.5)	< .0001	0.855
h21	151.1 ± 8.2 (43.1 to 363.9)	253.7 ± 0.6 (71.3 to 429.0)	< .0001	0.855
IOPcc	15.0 ± 0.6 (8.4 to 45.6)	15.3 ± 0.3 (7.6 to 24.9)	.682	0.579
IOPg	11.3 ± 0.7 (4.3 to 43.8)	14.7 ± 0.3 (7.9 to 23.5)	< .0001	0.818
mslow1	84.6 ± 5.3 (28.0 to 216.0)	126.8 ± 3.3 (51.5 to 262.0)	< .0001	0.779
mslow2	102.8 ± 6.4 (23.5 to 255.0)	149.4 ± 4.4 (23.5 to 269.0)	< .0001	0.740
path1	26.9 ± 1.0 (14.7 to 54.9)	21.8 ± 0.3 (16.2 to 33.5)	< .0001	0.712
path11	36.7 ± 1.3 (16.7 to 68.1)	31.5 ± 0.6 (18.5 to 57.9)	< .0001	0.651
path2	32.4 ± 1.0 (18.4 to 59.0)	25.3 ± 0.5 (11.5 to 40.9)	< .0001	0.754
path21	43.7 ± 1.6 (20.4 to 72.6)	36.3 ± 0.8 (14.6 to 66.6)	< .0001	0.665
p1area	2,200.2 ± 114.8 (74.9 to 4,849.1)	4,205.7 ± 91.4 (1,402.0 to 7,418.0)	< .0001	0.922
p1area1	937.5 ± 53.9 (143.2 to 1,793.5)	1,797.0 ± 44.7 (564.3 to 3,554.4)	< .0001	0.904
p2area	1,343.2 ± 72.8 (102.4 to 3,138.9)	2,828.4 ± 67.2 (819.0 to 4,897.8)	< .0001	0.931
p2area1	584.8 ± 36.1 (237.8 to 1,556.3)	1,223.0 ± 32.5 (282.8 to 2,416.5)	< .0001	0.910
s1ow1	52.4 ± 4.1 (13.0 to 183.0)	75.8 ± 2.6 (16.3 to 171.8)	< .0001	0.744
s1ow2	64.8 ± 4.5 (12.6 to 176.3)	99.1 ± 3.3 (4.8 to 183.8)	< .0001	0.745
uslope1	50.8 ± 4.2 (8.3 to 183.8)	75.2 ± 2.5 (19.5 to 171.8)	< .0001	0.757
uslope11	47.9 ± 3.9 (8.5 to 151.5)	73.3 ± 2.7 (18.6 to 181.4)	< .0001	0.745
uslope2	62.2 ± 4.7 (5.1 to 176.4)	98.9 ± 3.3 (14.7 to 183.8)	< .0001	0.756
uslope21	56.1 ± 4.6 (9.5 to 176.4)	82.0 ± 2.9 (9.8 to 176.0)	< .0001	0.721
w1	20.5 ± 0.6 (9.0 to 31.0)	22.0 ± 0.2 (15.0 to 30.0)	.003	0.634
w11	10.1 ± 0.4 (4.0 to 17.0)	11.2 ± 0.2 (5.0 to 16.0)	.004	0.600
w2	16.2 ± 0.8 (5.0 to 37.0)	18.5 ± 0.3 (10.0 to 34.0)	.001	0.646
w21	7.6 ± 0.3 (4.0 to 17.0)	9.3 ± 0.2 (4.0 to 23.0)	< .0001	0.695

ORA = Ocular Response Analyzer; SEM = standard error of the mean; AUC = area under the curve; CH = corneal hysteresis; CRF = corneal resistance factor; IOPcc = corneal-compensated intraocular pressure; IOPg = Goldmann-correlated intraocular pressure

^aParameters that achieved an AUC > 0.9 are shown in bold.

The Ocular Response Analyzer is manufactured by Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY.

ORA Parameters in Patients with Mild Forms of Keratoconus With Thinnest Corneal Thickness < 500 μm and > 500 μm and With Normal Corneas

Parameter*	Keratoconus With Thinnest Corneal Thickness < 500 μm (52 Eyes)		Keratoconus With Thinnest Corneal Thickness > 500 μm (16 Eyes)		Normal Corneas (136 Eyes)		P	Influenced by Thinnest Corneal Thickness ^b
	Mean \pm SEM (Range)	Mean \pm SEM (Range)	Mean \pm SEM (Range)	Mean \pm SEM (Range)	Mean \pm SEM (Range)	Mean \pm SEM (Range)		
axlen	7.7 \pm 0.7* (6.2 to 10.0)	8.1 \pm 0.5 (2.5 to 10.0)	9.1 \pm 0.1 (4.0 to 10.0)				< .0001	Possibly
axhft	1.9 \pm 0.2* (1.0 to 2.8)	1.7 \pm 0.2 (1.2 to 2.8)	1.3 \pm 0.02 (0.7 to 2.0)				.003	Possibly
axpe d1	13.3 \pm 1.0** (3.2 to 34.3)	18.8 \pm 3.4 (6.9 to 56.0)	21.3 \pm 0.5 (7.8 to 30.3)				< .0001	Possibly
axpe d11	18.8 \pm 1.5** (4.2 to 40.5)	27.9 \pm 4.7 (7.8 to 63.8)	28.5 \pm 0.8 (8.7 to 49.3)				< .0001	Possibly
axpe d2	17.3 \pm 1.7* (2.5 to 50.6)	19.5 \pm 4.0 (5.2 to 66.7)	21.8 \pm 0.7 (4.5 to 55.0)				.026	Possibly
axpe d21	23.9 \pm 2.2* (5.3 to 66.9)	23.8 \pm 3.4 (6.2 to 55.0)	29.9 \pm 1.1 (4.8 to 69.8)				.012	Unlikely
bxlen	8.1 \pm 0.4* (0.4 to 10.0)	8.6 \pm 0.6 (2.6 to 30.0)	9.3 \pm 0.1 (4.2 to 10.0)				< .0001	Possibly
CH	8.1 \pm 0.2* (5.0 to 11.5)	7.4 \pm 0.5* (4.9 to 13.4)	10.4 \pm 0.1 (5.9 to 14.8)				< .0001	Unlikely
CRF	7.1 \pm 0.3* (4.2 to 14.8)	6.9 \pm 2.8* (4.0 to 15.0)	10.2 \pm 0.2 (6.0 to 15.9)				< .0001	Unlikely
dwa1	214.7 \pm 15.7* (39.0 to 439.0)	207.9 \pm 25.2* (48.0 to 422.3)	370.7 \pm 12.2 (32.5 to 631.3)				< .0001	Possibly
dwa2	157.7 \pm 12.4* (27.6 to 382.5)	149.6 \pm 12.8* (26.5 to 299.5)	303.7 \pm 9.0 (83.0 to 551.3)				< .0001	Unlikely
d4cpd1	20.3 \pm 1.5** (3.8 to 49.3)	28.2 \pm 4.4 (9.5 to 74.3)	31.0 \pm 0.8 (11.6 to 54.8)				< .0001	Possibly
d4cpd11	35.4 \pm 3.3* (5.8 to 99.5)	48.1 \pm 8.8 (10.5 to 126.4)	46.1 \pm 1.7 (11.7 to 109.1)				.002	Possibly
d4cpd2	26.3 \pm 2.9 (1.5 to 96.4)	30.4 \pm 8.4 (6.6 to 146.1)	28.6 \pm 1.0 (5.5 to 80.2)				.605	Unlikely
d4cpd21	42.3 \pm 4.3 (8.5 to 127.0)	40.1 \pm 7.6 (8.4 to 131.8)	47.7 \pm 2.1 (5.8 to 135.1)				.327	Unlikely
h1	262.3 \pm 15.8* (88.3 to 458.1)	300.4 \pm 26.2* (164.3 to 504.8)	458.2 \pm 9.0 (217.5 to 645.3)				< .0001	Possibly
h11	175.0 \pm 30.4* (65.0 to 305.4)	206.3 \pm 17.4* (109.5 to 306.5)	305.5 \pm 6.0 (145.0 to 430.1)				< .0001	Possibly
h2	227.0 \pm 35.0* (64.7 to 545.8)	225.4 \pm 19.8* (120.2 to 403.8)	380.3 \pm 8.8 (106.9 to 643.3)				< .0001	Unlikely
h21	151.4 \pm 10.0* (43.1 to 363.0)	140.9 \pm 13.2* (60.1 to 272.5)	239.7 \pm 0.6 (71.3 to 420.0)				< .0001	Unlikely
ICRc	14.8 \pm 0.7 (8.4 to 45.6)	15.8 \pm 1.0 (9.5 to 24.0)	15.3 \pm 0.3 (7.6 to 24.9)				.611	Unlikely
ICPg	11.2 \pm 0.8* (5.9 to 43.8)	11.8 \pm 1.3* (4.3 to 22.2)	14.7 \pm 0.3 (7.9 to 22.5)				< .0001	Unlikely
IRH	0.15 \pm 0.08* (0.5 to 1.0)	0.31 \pm 0.7* (0.5 to 0.8)	0.9 \pm 0.04 (0.2 to 1.8)				< .0001	Possibly
res low1	60.9 \pm 5.6* (26.0 to 186.3)	98.6 \pm 12.9* (36.3 to 216.0)	126.8 \pm 3.3 (51.5 to 262.0)				< .0001	Possibly
res low2	102.9 \pm 6.0* (33.5 to 235.0)	102.6 \pm 9.2* (36.8 to 140.9)	146.4 \pm 4.4 (23.5 to 269.0)				< .0001	Unlikely
path 1	26.4 \pm 1.0* (4.7 to 54.9)	28.8 \pm 2.4* (17.8 to 52.5)	21.8 \pm 0.3 (18.2 to 30.9)				< .0001	Unlikely
path 11	37.0 \pm 1.5* (6.7 to 68.1)	35.9 \pm 2.7 (20.8 to 62.7)	31.5 \pm 0.6 (18.5 to 57.8)				< .0001	Possibly
path 2	32.4 \pm 1.2* (8.4 to 59.0)	32.4 \pm 2.1* (20.5 to 52.0)	25.3 \pm 0.5 (11.5 to 40.8)				< .0001	Unlikely
path 21	43.4 \pm 1.8* (0.4 to 72.6)	44.6 \pm 3.3* (9.2 to 70.9)	36.3 \pm 0.8 (1.6 to 66.9)				< .0001	Unlikely
p3area	31,084.2 \pm 134.9* (74.9 to 4,640.1)	2,304.4 \pm 221.5* (1,271.9 to 3,632.0)	4,305.7 \pm 98.4* (1,402.0 to 7,418.0)				< .0001	Unlikely
p3area 1	915.4 \pm 62.8* (143.2 to 1,408.8)	1,098.0 \pm 105.9* (94.0 to 1,793.5)	1,797.0 \pm 44.7 (584.3 to 3,554.4)				< .0001	Unlikely
p3area	1,060.1 \pm 88.8* (0.24 to 3,138.9)	1,298.5 \pm 115.3* (574.8 to 2,313.0)	2,408.4 \pm 67.2 (819.0 to 4,807.8)				< .0001	Unlikely
p3area 1	592.1 \pm 43.1* (237.8 to 1,256.3)	560.8 \pm 65.0* (239.9 to 1,276.0)	1,223.0 \pm 30.5 (292.8 to 2,416.5)				< .0001	Unlikely
std	47.3 \pm 3.8** (13.0 to 137.3)	69.4 \pm 11.6 (24.0 to 180.0)	75.8 \pm 2.6 (16.3 to 171.8)				< .0001	Possibly

TABLE C. (cont'd)
ORA Parameters in Patients with Mild Forms of Keratoconus With Thinnest Corneal Thickness < 500 μm and > 500 μm and With Normal Corneas

Parameter ^a	Keratoconus With Thinnest Corneal Thickness < 500 μm (52 Eyes)		Keratoconus With Thinnest Corneal Thickness > 500 μm (16 Eyes)		Normal Corneas (136 Eyes)		P	Influenced by Thinnest Corneal Thickness ^b
	Mean \pm SEM	(Range)	Mean \pm SEM	(Range)	Mean \pm SEM	(Range)		
als w2	63.9 \pm 5.3*	(12.6 to 176.3)	69.0 \pm 9.3*	(13.3 to 157.0)	96.1 \pm 3.3	(4.8 to 160.8)	< .0001	Unlikely
ufqpd1	46.3 \pm 3.9**	(8.3 to 132.3)	66.0 \pm 11.8	(26.5 to 180.8)	76.1 \pm 2.5	(19.5 to 171.8)	< .0001	Possibly
ufqpd11	44.3 \pm 4.1*	(6.5 to 125.5)	59.5 \pm 9.5	(4.6 to 151.9)	73.3 \pm 2.7	(14.6 to 161.4)	< .0001	Possibly
uolpse2	60.8 \pm 5.5*	(6.1 to 176.4)	66.8 \pm 9.2*	(24.1 to 157.0)	96.9 \pm 3.3	(14.7 to 183.8)	< .0001	Unlikely
uolpse21	55.0 \pm 5.2*	(9.5 to 176.4)	59.4 \pm 10.1*	(10.8 to 157.0)	82.0 \pm 2.9	(9.8 to 176.0)	< .0001	Unlikely
w1	21.1 \pm 0.6*	(2.0 to 31.0)	18.5 \pm 1.4*	(9.0 to 30.0)	22.0 \pm 0.2	(15.0 to 30.0)	.003	Possibly
w11	10.4 \pm 0.4	(4.0 to 17.0)	9.4 \pm 1.0*	(4.0 to 15.0)	11.2 \pm 0.2	(5.0 to 16.0)	.006	Possibly
w2	16.8 \pm 0.9	(6.0 to 37.0)	14.6 \pm 1.3*	(5.0 to 23.0)	18.5 \pm 0.3	(10.0 to 34.0)	.002	Possibly
w21	7.6 \pm 0.4*	(4.0 to 17.0)	7.5 \pm 0.7*	(4.0 to 13.0)	9.3 \pm 0.2	(4.0 to 23.0)	< .0001	Unlikely

ORA = Ocular Response Analyzer; SEM = standard error of the mean; DI = corneal hysteresis; DIF = corneal resistance factor; IOPc = Goldmann-computed intraocular pressure; IOPg = Goldmann-computed intraocular pressure; KRM = Keratoconus Risk Index. *Comparisons that are shown in bold had a similar mean value between both keratoconus subgroups and a statistically significant difference due to the small sample size. **The last column is an interpretation of the data using into account the level of the statistical significance due to the small sample size. †There is a statistically significant difference between the mean \pm SEM when compared to the group of normal corneas ($P < .05$). ‡There is a statistically significant difference between the mean \pm SEM when compared to the group of keratoconus with thinnest corneal point > 500 μm ($P < .05$). §The Ocular Response Analyzer is manufactured by Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY.

ANEXO B - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura.



Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Altino Ventura

Recife, 29 de julho de 2011.

CARTA DE APROVAÇÃO CEP N.º 031/2011

Ilma. Sra.

Bruna Vieira Oliveira Carvalho Ventura (Pesquisador)

Instituição: **Fundação Altino Ventura**

Ref.: Projeto de Pesquisa

Tema: **Melhora da acurácia no diagnóstico de ceratocone através do ocular response analyzer.**

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou e aprovou o projeto acima mencionado, bem como a documentação constituída pelo projeto de pesquisa, ficha de encaminhamento, folha de rosto, termo de consentimento livre e esclarecido, formulário de pesquisa e planilha de custos.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Vasco Bravo Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
da Fundação Altino Ventura