



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

DANIELA DE ALMEIDA LYRA ANTUNES

**MODELOS COMPUTACIONAIS PARA OTIMIZAÇÃO DA ESCOLHA DO  
ANEL INTRAESTROMAL EM PACIENTES COM CERATOCONE  
UTILIZANDO DADOS TOMOGRÁFICOS DA CÓRNEA**

Maceió/AL

2015

DANIELA DE ALMEIDA LYRA ANTUNES

**MODELOS COMPUTACIONAIS PARA OTIMIZAÇÃO DA ESCOLHA DO  
ANEL INTRAESTROMAL EM PACIENTES COM CERATOCONE  
UTILIZANDO DADOS TOMOGRÁFICOS DA CÓRNEA**

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

Orientador: Prof. Dr. Aydano Pamponet Machado

Co-orientador: Prof. Dr. João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra.

Maceió/AL  
2015

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

A636m Antunes, Daniela de Almeida Lyra.

Modelos computacionais para otimização da escolha do anel intraestromal em Pacientes com ceratocone utilizando dados tomográficos da córnea / Daniela de Almeida Lyra Antunes. – 2016.

66 f. : il.

Orientador: Aydano Pamponet Machado.

Coorientador: João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra.

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

Bibliografia: f. 61-66.

1. Aprendizagem do computador. 2. Pentacam. 3. Ceratometria média.  
4. Asfericidade. 5. Anel intraestromal. 6. Anel de Ferrara. I. Título.

CDU: 004.9:617.7



**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 Daniela de Almeida Lyra Antunes, intitulada: “Modelos computacionais para otimização da Escolha do anel intraestromal em pacientes com ceratocone utilizando dados tomográficos da córnea”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas, em 11 de dezembro de 2015, às 15h00min, no miniauditório do Instituto de Computação.

**COMISSÃO JULGADORA**

**Prof. Dr. Aydano Pamponet Machado**  
Ufal – Instituto de Computação  
Orientador

**Prof. Dr. João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra**  
Uncisal  
Orientador

**Prof. Dr. Marcelo Costa Oliveira**  
Ufal – Instituto de Computação  
Examinador

**Prof. Dr. Leonardo Torquetti Costa**

Brazilian Study Group of Artificial Intelligence and Corneal Analysis  
Examinador

Maceió, dezembro de 2015.

*Dedico este trabalho*

A Deus, por guiar e iluminar minha vida.

À minha avó Adelaide (*in Memorium*) pelo amor incondicional e por manter sempre uma luz em minha vida.

À minha mãe, minha força, minha luz e minha paz. O primeiro maior presente que Deus me deu e que em todos os momentos me ilumina e me guia com seu amor.

Ao meu pai, meu grande exemplo como profissional e ser humano, que sempre me ensinou que devemos ser competentes com humanidade, integridade e amor ao próximo.

Ao meu marido Alberto, meu companheiro e amigo, pelo incentivo e compreensão em todos os momentos e por construir todos os dias nossa felicidade.

Aos meus filhos, Fernanda e João Lucas, por me mostrarem o amor incondicional e o verdadeiro sentido de cada amanhecer: consagração à minha vida.

Ao meu irmão João Marcelo, que sempre me ensina a perseverar, a confiar no caminhar apesar das adversidades e a permanecer no caminho apesar dos obstáculos.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor *Dr Aydano Pamponet Machado*, brilhante orientador, por depositar sua confiança em mim nesta jornada multidisciplinar e por sempre estar presente dedicando seu tempo a cada dúvida com incentivo e competência. Muito obrigada por todos os ensinamentos e dedicação na realização deste trabalho.

Ao querido *Guilherme Ribeiro*, ser humano sensível, atencioso e amigo que tive o privilégio de conhecer e conviver. Minha admiração pelo profissional brilhante que se tornou, não medindo esforços em busca de conhecimento e aperfeiçoamento. Saiba que sua presença tornou esta jornada multidisciplinar mais leve e enriquecedora.

À querida *Edileuza Leão*, por sua disponibilidade e por me ajudar a transpor os momentos difíceis com leveza e carinho. Obrigada pelo apoio e companheirismo presentes em todos os momentos de ensino.

Às companheiras de mestrado, *Nicole Alencar e Natália Franco*, com quem vivenciei a importância da multidisciplinaridade, com vários encontros, onde sempre prevaleceu o companheirismo e a troca de conhecimento de diversas áreas.

Aos *Dr. Leonardo Torquetti e Dr. Paulo Ferrara*, pelo apoio, por sempre nos receberem em sua clínica de braços abertos e pela oportunidade de aprender com pessoas que tanto admiro.

Aos pacientes, a quem todos os dias me dedico e me inspiro.

## RESUMO

O presente trabalho destina-se a melhorar a previsibilidade da asfericidade e da ceratometria média no pós-operatório de implante de anel intraestromal (SAIC) em pacientes com ceratocone por meio da criação de modelos computacionais baseados em aprendizagem de máquina, utilizando dados tomográficos da córnea. Foram incluídos 209 olhos de 160 pacientes com graus I, II e III de ceratocone submetidos a cirurgia com implante de SAIC. Em todos os pacientes foi implantado anel de Ferrara com 160° de arco com variação de espessura entre 150 e 250  $\mu\text{m}$  e presença de 1 ou 2 segmentos. A base foi composta por parâmetros da tomografia de córnea pentacam®, dados clínicos e dados do anel de Ferrara totalizando 39 parâmetros. Para criação dos modelos, foram utilizados os algoritmos Rede Neural do tipo *multilayer perceptron* (MLP) e regressão linear. Este estudo foi desenvolvido em 4 fases distintas: (1) Preparação da base de dados e definição dos valores a serem preditos de ceratometria média e asfericidade; (2) Cálculo da variação da ceratometria média e asfericidade e cálculo do erro do nomograma; (3) Aplicação dos algoritmos de aprendizagem de máquina e seleção de atributos; (4) Cálculo da variação da ceratometria média e da asfericidade prevista pelo algoritmo comparando com a variação do pré e pós operatório e cálculo do erro do algoritmo. Como resultado, o melhor valor do erro absoluto médio encontrado para asfericidade foi 0.19 e para ceratometria média foi 1.18. Comparando os valores do erro médio do nomograma e o erro médio do algoritmo, houve uma melhora de 0.11 para asfericidade e 0.09 para ceratometria média em relação ao nomograma atual, confirmando que a utilização de modelos computacionais é capaz de alcançar resultados mais precisos podendo contribuir para decisão cirúrgica na tentativa de melhorar a qualidade de visão de pacientes com ceratocone.

**Palavras-chave:** Anel intraestromal. Aprendizagem de máquina. Asfericidade. Ceratometria média. Anel de Ferrara. Pentacam.

## ABSTRACT

This work aims to improve the predictability of asphericity and average keratometry in keratoconus patients after implantation of intrastromal corneal ring segments (ICRS) by creating computational models based on machine learning, using tomographic data of the cornea. This study included 209 eyes of 160 keratoconus (grades I, II and III) implanted with ICRS. The Ferrara ICRS with 160 degrees of arch was implanted in all patients. The ICRS thickness varied from 150 to 250 micra. One or two segments were implanted. The base was composed of corneal tomography Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Alemanha) parameters, clinical data and Ferrara ring data totaling 39 parameters. To create the models, neural network algorithms type multilayer perceptron (MLP) and linear regression were used. This study was conducted in four phases: (1) Preparation of the database and setting the values to be predicted mean keratometry and asphericity; (2) Calculation of the variation mean keratometry and asphericity and the nomogram calculation error; (3) Application of machine learning algorithms and attribute selection; (4) Mean keratometry and asphericity variation calculation provided for comparing algorithm with the variation of the preoperative and postoperative calculation of the algorithm and of the error. As a result, the best mean absolute error value found for asphericity was 0.19 and mean keratometry was 1.18. Comparing the mean absolute error values of the nomogram and the average absolute error of the algorithm, there was an improvement of 0.11 to asphericity and 0.09 to mean keratometry in relation to the current nomogram, confirming that the use of computational models can achieve more accurate results may contribute to surgical decision in an attempt to improve the quality of vision of keratoconus patients.

**Keywords:** Intraestromal ring. Machine learning. Asphericity. Mean keratometry. Ring of Ferrara. Pentacam.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Camadas da córnea .....	14
Figura 2 - Córnea com ceratocone .....	15
Figura 3 - Imagem do aparelho Pentacam® (Oculus). .....	23
Figura 4 - Córnea com anel intraestromal.....	25
Figura 5 - Extrusão de segmento de anel de Ferrara. ....	31
Figura 6 – Tipos de Ceratocone .....	34
Figura 7 – Variação do Q de acordo com a espessura do anel a ser implantado (segmentos de 160° de arco).....	35
Figura 8 – Hierarquia de aprendizagem. ....	38
Figura 9 – Neurônio artificial de McCulloch e Pitts. ....	40
Figura 10 – Rede neural do tipo multilayer perceptron.....	40
Figura 11 – Regressão linear.....	42
Figura 12 – Representação do algoritmo genético .....	43

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Indicações do anel de Ferrara. ....	28
Quadro 2 – Contra-indicações ao implante do anel de Ferrara .....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Krumeich quanto ao estágio do ceratocone.....	17
Tabela 2 - Primeira geração do nomograma do anel de Ferrara .....	32
Tabela 3 - Seleção do anel de acordo com a terceira geração do nomograma	33
Tabela 4 - Asfericidade x ceratometria x astigmatismo de acordo com o segmento de arco. ....	36
Tabela 5 - Parâmetros do Pentacam® utilizados para base.....	48
Tabela 6 - Denominação dos parâmetros do Pentacam® utilizados para base	48
Tabela 7 – Definição dos grupos de acordo com a espessura e quantidade de segmentos de anel de Ferrara implantados.....	49
Tabela 8 - Relação entre a espessura do anel implantado e a variação da asfericidade e da ceratometria de acordo com o nomograma atual. ....	51
Tabela 9 - Melhores resultados dos algoritmos para asfericidade.....	55
Tabela 10 – Melhores resultados dos algoritmos para ceratometria média.....	56

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
1.1	Córnea.....	13
1.2	Ceratocone.....	14
1.3	Classificação do ceratocone .....	16
1.4	Tratamento do ceratocone e indicação de anel intraestromal .....	17
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
2.1	Geral .....	21
2.2	Específicos.....	21
<b>3</b>	<b>DIAGNÓSTICO DE CERATOCONE E O ANEL DE FERRARA .....</b>	<b>22</b>
3.1	Topografia e tomografia corneal .....	22
3.1.1	Topografia de córnea .....	22
3.1.2	Tomógrafo de córnea Pentacam® .....	23
3.2	Anel corneano intraestromal .....	24
3.3	Anel de Ferrara .....	24
3.3.1	Características do anel de Ferrara.....	26
3.3.2	Mecanismo de ação do anel de Ferrara.....	27
3.3.3	Indicações do anel de Ferrara.....	28
3.3.4	Contra indicações do anel de Ferrara .....	29
3.3.5	Complicações do implante de anel de Ferrara.....	29
3.4	Nomogramas do anel de Ferrara .....	31
<b>4</b>	<b>INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL .....</b>	<b>37</b>
4.1	Aprendizagem de Máquina.....	37
4.1.1	Métodos supervisionados .....	38
4.1.1.1	Rede Neural do tipo multilayer perceptron (MLP) .....	39
4.1.1.2	Regressão Linear.....	41
4.1.2	Seleção de atributos .....	42
4.1.3	Avaliação dos modelos supervisionados .....	43
4.1.3.1	Métricas de erro para regressão .....	44
4.1.3.2	Validação do modelo.....	44
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>

5.1	Local do Estudo.....	45
5.2	Seleção .....	45
5.2.1	Critérios de inclusão.....	45
5.2.2	Critérios de exclusão.....	45
5.3	Procedimentos.....	46
5.3.1	Procedimentos técnicos .....	46
5.3.2	Procedimentos analíticos .....	46
5.3.2.1	Primeira fase .....	47
5.3.2.2	Segunda fase.....	50
5.3.2.3	Terceira fase .....	52
5.3.2.4	Quarta fase .....	53
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>60</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>61</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Córnea

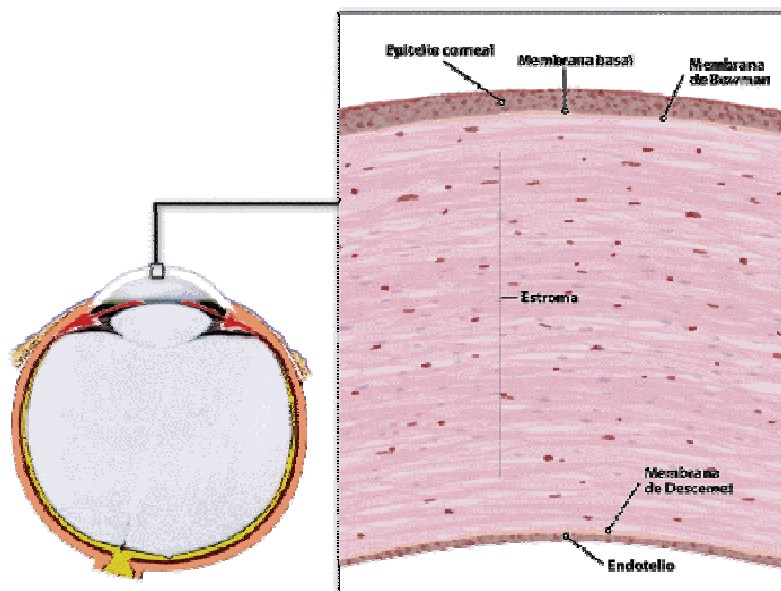
A córnea é um tecido transparente na parte frontal do olho, que refrata a luz e torna a visão possível. Uma ligeira alteração na geometria da córnea pode alterar significativamente sua potência óptica. (NEJAD; FOSTER; GONDAL, 2014). Ela mantém de forma mecânica e química uma barreira entre o interior do olho e o meio ambiente (WARING, 1984; KLYCE & BEUERMAN, 1988). É constituída por cinco camadas: o epitélio, a membrana de Bowman, o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio (KAUFMAN et al. 2000). Em 2013, Dua et al caracterizou uma nova camada na córnea e a denominou de camada Dua. Definiu como uma camada resistente acelular na região pré Descemet e relatou que seu reconhecimento teria um impacto considerável sobre a cirurgia corneana posterior e sobre o entendimento da biomecânica da córnea e patologia corneana posterior , como hidropisia aguda , descematocele e distrofias pré- Descemet .

As características biológicas, funcionais e estruturais, de cada uma dessas camadas são muito importantes para um funcionamento perfeito da córnea. Setenta e um por cento do peso seco da córnea é constituído por colágeno (KAUFMAN et al, 2000). A córnea mantém sua transparência devido à estrutura altamente organizada do estroma, onde as fibras de colágeno apresentam o mesmo diâmetro, posicionando-se paralelas e equidistantes.

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). A estrutura da córnea possui o maior poder refrativo do olho, com poder de refração de 43 dioptrias, sendo a superfície anterior responsável por 48.8 dioptrias positivas e a superfície posterior por 5.8 dioptrias negativas (ADLER, 1950; GRAYSON & KEATES, 1969). A superfície anterior da córnea, por ser a primeira interface entre a luz vinda do exterior e o olho, é a superfície responsável pela maior parte da refração ocular com aproximadamente 2/3 (CARVALHO, 2012). Na zona óptica

(4mm) a córnea tem espessura central de 0.52mm e na periferia 0,65mm em média (SPENCER, 1985).

**Figura 1- Camadas da córnea**



Fonte: FERNANDEZ et al, 2008.

Quando a córnea é acometida por doenças que levam à redução de sua transparência ou à alteração de sua curvatura, há uma diminuição significativa da visão. Uma das principais causas dessas alterações são as ectasias (CUNHA & HOFLING-LIMA, 1997). Holland, Wills e Krachmer (1986) citaram que, devido à mudança em sua estrutura, a córnea não suporta mais a pressão intra-ocular e se deforma, assumindo uma forma cônica, com caráter ectásico focal. Schor (1998) reportou que o afinamento corneal induz astigmatismo irregular, miopia e prostrusão, levando à redução da qualidade de visão. O termo ectasia se refere a uma condição de instabilidade refracional causada por um afinamento e desestruturação progressivos, com consequente perda das características biomecânicas da córnea (PIÑERO, 2012).

## 1.2 Ceratocone

O ceratocone é a doença ectásica da córnea primária mais comum, caracterizada por um afinamento progressivo, de etiologia desconhecida, na

qual a córnea assume um formato cônico com a indução de astigmatismo irregular progressivo e outras aberrações ópticas de baixa e alta ordem, com consequente deterioração da acuidade visual (TORQUETTI, BERBEL, FERRARA, 2009) (Figura 2).

**Figura 2 - Córnea com ceratocone**



Fonte: Conselho Brasileiro de oftalmologia, 2013.

Recentemente, uma série de estudos evidenciou que, além das referidas alterações na curvatura anterior, a face posterior também é afetada pela doença, com achado de diversas irregularidades topográficas, incluindo aumento da curvatura e astigmatismo irregular (PIÑERO et al, 2010). Córneas com ceratocone apresentam uma fragilidade tissular maior, devido à perda de fibras colágenas, secundária à reorganização setorial destas fibras. Apesar de sua fisiopatogenia ainda ser pouco compreendida, pesquisas mostram que existe um desbalanceamento no equilíbrio “produção *versus* quebra” de fibras colágenas, secundária a diminuição na concentração quanto na atividade de enzimas proteolíticas no estroma do tecido (DUDAKOVA et al, 2012). Ainda não se sabe certos aspectos da 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, porém, apesar de atingir os dois olhos, é assimétrica. Sua incidência varia dependendo de vários fatores, como a etnia e os critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico; a maioria das estimativas determina que a incidência na população geral seja entre 50 e 230 por 100 000. (PIÑERO, D. et al, 2012) Estudos sugerem haver predisposição genética e possíveis formas de transmissão familiar (OLIVEIRA et al, 2004).



Novas pesquisas sugerem que o enfraquecimento do tecido corneal no ceratocone torna a córnea mais susceptível a danos oxidativos de radicais livres causando uma progressão da doença (ARNAL et al., 2011). Fatores de risco para dano oxidativo e enfraquecimento da córnea incluem predisposição genética, atrito corneal excessivo e doenças do tecido conjuntivo, dentre outros (CARLSON, 2010).

Duke-Elder e Leigh (1965) referiram que o aumento da curvatura corneal é um dos sinais mais precoces do ceratocone. Por ser assimétrico, esse aumento induz um astigmatismo miopico irregular, notado através de um “reflexo em tesoura” durante à esquiocopia, exame em que se faz análise da reflexão da luz na retina. Nos casos avançados, o diagnóstico é evidente quando o paciente olha para baixo e a pálpebra inferior é deformada pela protrusão da córnea (Sinal de Munson).

Holland, Wills e Krachmer (1986) citaram que, devido a mudança em sua estrutura, a córnea não suporta mais a pressão intra-ocular e se deforma, assumindo uma forma cônica, com caráter ectásico focal. O afinamento do estroma corneal, rupturas na membrana de Bowman e depósito de ferro na membrana basal do epitélio corneano compõem a tríade clássica dos fatores histopatológicos encontrados no ceratocone (LEIBOWITZ E MORELL JR, 1998).

### **1.3 Classificação do ceratocone**

A classificação do ceratocone para a oftalmologia é de grande importância, pois em estágios diferentes da doença são tomadas condutas diferentes. Existem vários meios de classificação do ceratocone: considerando os achados clínicos, biomicroscópicos, avaliação da acuidade visual, curvatura corneal (MIRANDA E CAMPOS, 2004 apud LYRA, 2006) e padrões identificados pela topografia da córnea (SINJAB,2012).

Em relação aos padrões identificados pela topografia da córnea existem várias formas de classificação: através de mapas de elevação, mapas de espessura e mapas de curvatura. O mapa de curvatura anterior sagital apresenta várias irregularidades da córnea e se deve dar uma atenção

especial, pois alguns sinais do mapa indicam presença de ceratocone (SINJAB,2012).

A classificação de Krumeich que utiliza o mapa de curvatura anterior sagital foi escolhida, pois esta define 4 graus ou estágios do ceratocone, onde os dois estágios iniciais estão em pequeno grau de desenvolvimento da ectasia.

A Tabela 1 descreve essa classificação apresentando a ceratometria (medida da curvatura corneal) média, a espessura da córnea, o equivalente esférico (corresponde a soma do grau esférico com metade do astigmatismo) e o estado da córnea em relação a cicatrizes para cada um dos graus da classificação.

**Tabela 1 – Classificação de Krumeich quanto ao estágio do ceratocone**

Gravidade	Ceratometria média	Espessura da córnea	Equivalente esférico (em dioptrias)	Estado da córnea
1	<48	>500	<-5	Sem cicatrizes centrais
2	48 – 53	400 – 500	[-5,-8]D	Sem cicatrizes centrais
3	54 – 55	200 – 400	>-8D	Sem cicatrizes centrais
4	>55	<200	Não mensurada	Com cicatrizes centrais

Fonte: Adaptado de P. 39 SINJAB,2012.

#### 1.4 Tratamento do ceratocone e indicação de anel intraestromal (ICRS)

A escolha do tratamento varia de acordo com o estágio da doença. Nos estágios iniciais, óculos e lentes de contato podem ser usados para correção óptica, sem necessidade de nenhum procedimento cirúrgico. Um dos métodos mais eficazes para melhora da acuidade visual destes pacientes é o uso de lente de contato rígida gás permeável (MAGUIRE, 1988). O Crosslinking tem sido utilizado como uma alternativa em casos de ceratocone progressivo (SALGADO-BORGES et al, 2012). A radiação ultravioleta (UV-A) através da

sensibilização da riboflavina altera a biomecânica da córnea, aumentando a quantidade de ligações entre as fibras colágenas, gerando assim, estabilização da doença (SORKIN et al 2014).

Quando as lentes de contato não podem ser utilizadas devido ao abaulamento da córnea ou a adaptação inadequada, a cirurgia está indicada (BRIERLY et al, 2000).

A ceratoplastia penetrante (transplante de córnea) é um procedimento bastante utilizado para correção de ceratocone avançado (KIRKNESS et al, 1990). Geralmente, a acuidade visual corrigida após o transplante pode chegar a 20/40, ou seja, uma melhora considerável da acuidade visual em cerca de 90% dos casos (SILBIGER et al, 1996). Embora o resultado visual seja satisfatório, a reabilitação pode ser lenta e complicada segundo Lim, Pesudovs e Coster (2000). Outra desvantagem do transplante de córnea é o risco de complicações como: rejeição do enxerto, astigmatismo irregular, infecções, catarata secundária e glaucoma. Além disso, a contagem endotelial diminui para cerca de 700 células/mm<sup>2</sup> após 10 anos, tornando a vida útil do enxerto limitada (ABBOTT et al, 1983). As longas filas de espera, devido ao baixo número de doações de córnea em alguns países, dificultam a realização do transplante.

A ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) é uma técnica cirúrgica de transplante em que a córnea é substituída com preservação do endotélio saudável. Pacientes com ceratocone são os que mais se beneficiam com este procedimento, pois seu endotélio usualmente é normal. A maior desvantagem é a dificuldade na curva de aprendizado para se dominar a técnica. Outras são o longo tempo cirúrgico e o risco de perfuração da córnea (FERRARA; TORQUETTI; CUNHA, 2011). Anwar et al. desenvolveram a técnica de "big-bubble" em que, após a trepanação da córnea receptora numa profundidade de 400 µm, é feita a injeção de ar no estroma paracentral. Forma-se então uma grande bolha de ar entre a MD e o estroma criando assim um plano de clivagem para ceratectomia lamelar anterior seguida da retirada do estroma profundo com espátula de íris (ANWAR; TEICHMAN, 2002).

Na tentativa de prevenir ou adiar o transplante de córnea, o implante de anel intraestromal (SAIC) tem sido uma opção na correção cirúrgica do

ceratocone, uma vez que se trata de procedimento minimamente invasivo (extra-ocular), reversível, ajustável e o fato do procedimento cirúrgico não afetar o eixo visual central da córnea (COLLIN et al, 2000; TORQUETTI et al, 2014). Não há impedimento para realização do transplante penetrante, caso o implante do anel não proporcione o resultado esperado (MOREIRA, 2002).

O SAIC tem sido utilizado, com sucesso, para corrigir doenças da córnea como ceratocone, (FERRARA 1995; SIGANOS 2002) com o intuito de reduzir a curvatura corneal, reduzir o astigmatismo irregular e melhorar a acuidade visual (COLIN 2003; SIGANOS 2002).

Estudos demonstram que pacientes submetidos a este procedimento apresentaram rápida melhora da acuidade visual, com início no primeiro dia de pós-operatório e se estabilizando em torno de três meses. Habitualmente há redução do equivalente esférico e aplanamento corneal (FERRARA, TORQUETTI 2011). Pacientes intolerantes a lentes de contato no pré-operatório podem utilizá-las com melhor adaptação como consequência da melhora da superfície ocular após o implante do anel intraestromal.

O SAIC apresenta um mínimo efeito no endotélio corneal com perda de células endoteliais (1.4% por ano), discretamente maior que em olhos normais (1.1% por ano) da mesma idade (FERRARA, TORQUETTI 2009, FERRARA, TORQUETTI 2010). O índice de complicações após a curva de aprendizado é muito baixo (3.83%) segundo Ferrara et al (2011). As principais complicações relacionadas ao nomograma são a hipocorreção e hipercorreção e dependem da biomecânica da córnea relacionada aos diferentes tipos de ceratocone. Sintomas como fotofobia, desconforto visual, astenopia e prurido ocular diminuem ou desaparecem após a cirurgia.

Apesar da técnica de implante de SAIC ser segura e eficaz, com regularização corneal significativa, ainda existem casos em que os resultados pós-operatórios não são tão satisfatórios como o esperado. Valores da asfericidade e do astigmatismo baseados no nomograma atual ainda podem ser melhorados em alguns pacientes. Desta forma, acreditamos que mais dados pré-operatórios poderiam ser considerados na seleção do segmento de anel a ser implantado. Pretendemos, neste estudo, criar um modelo computacional, através de dados tomográficos, no intuito de aumentar a

previsibilidade da asfericidade e da ceratometria média, melhorando a acurácia do nomograma atual.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Melhorar a previsibilidade da asfericidade e da ceratometria média no pós-operatório de implante de anel intraestromal em pacientes com ceratocone através da criação de modelos computacionais baseados em aprendizagem de máquina, utilizando dados tomográficos da córnea.

### **2.2 Específicos**

- § Utilização dos parâmetros existentes na tomografia de córnea (Pentacam®), em pacientes portadores de ceratocone, no pré e pós-operatório do implante do anel intraestromal;
- § Criação de um modelo computacional relacionando os parâmetros existentes no Pentacam® para melhorar a previsão da ceratometria média e da asfericidade no pós-operatório de implante de anel de Ferrara.

### 3 DIAGNÓSTICO DE CERATOCONE E O ANEL DE FERRARA

#### 3.1 Topografia e tomografia corneal

Atualmente, os exames padrão-ouro para identificação de ceratocone são a topografia e tomografia corneais. Entretanto, fases muito precoces da doença e a forma subclínica ainda são desafios diagnósticos. Outros estudos investigaram alguns critérios biomecânicos corneais. O *Ocular Response Analyzer* (ORA, *ReichertOphthalmicInstruments*, 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 (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). O Corvis (CST, Oculus; Wetzlar, Germany) é um exame é um tonômetro de não contato que permite avaliar a reação da córnea após ser perturbada por um impulso de ar.

##### 3.1.1 Topografia de córnea

Topografia da córnea é a descrição ou representação pormenorizada da superfície anterior da córnea. Considerada uma técnica de imagem não invasiva que estuda a superfície corneana utilizando mapas de curvatura, pode contribuir na melhora da capacidade de diagnóstico e permitir uma melhor escolha na conduta médica (NAJJAR APUD MARTINS; OLIVEIRA, 2011). É uma ferramenta valiosa para a confirmação do diagnóstico de ceratocone. A detecção de ceratocone moderado e avançado não é difícil através da topografia corneana, biomicroscopia, retinoscopia e paquimetria. A localização do ápice e a progressão da doença podem ser visualizados facilmente quando se analisam os mapas coloridos (AMBROSIO Jr et al, 2012). Torna-se difícil seu diagnóstico nos estágios iniciais ou pré-clínicos desta doença ectásica. Os termos forma frusta do ceratocone, ceratocone subclínico, e ceratocone suspeito foram usadas para designar estágios precoces de ceratocone que não apresentem alterações à biomicroscopia mas possuem características topográficas semelhantes àqueles com ceratocone clínico. Os achados

biomicroscópicos no ceratocone, como afinamento estromal e linhas de tensão posteriores, sugerem que a superfície posterior da córnea é alterada, possivelmente de forma independente da superfície anterior (PIÑERO et al, 2010)

### 3.1.2 Tomógrafo de córnea Pentacam®

O Scanner Pentacam Comprehensive Eye oferece uma vantagem importante na tomografia segmento anterior em relação ao topógrafo (Figura 3). Devido à câmara de alta velocidade (câmera Scheimpflug), o Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Alemanha) gira em torno de um ponto meridiano para capturar e exibir finas "fatias" de tecido. Estas fatias têm um ponto comum, e qualquer erro causado pelo movimento do olho durante 1,5 segundo do processo de captura pode ser quase eliminado. O mesmo faz cortes transversais da córnea, em diversas incidências, criando assim um mapa em 3D da córnea. Assim, a tecnologia do Pentacam® dá um retrato exato do segmento anterior (AMBRÓSIO, 2011).

**Figura 3 - Imagem do aparelho Pentacam® (Oculus).**



Fonte: OPHTHALMOLOGY MANAGEMENT, 2015.

A tomografia é feita a partir da análise de 25 mil pontos de elevação da superfície corneal fazendo uma análise da curvatura anterior, paquimetria e curvatura posterior, permitindo uma análise tridimensional. Desta forma, essa análise mais detalhada permite um diagnóstico mais precoce do ceratocone, devido a sua alta sensibilidade e especificidade. Durante a obtenção das imagens o aparelho monitora os movimentos oculares com um sistema eye-



*tracking*, característica que aumenta a precisão na determinação das medidas, entre outras estruturas, da superfície posterior da córnea (AMBRÓSIO, 2013).

### **3.2 Anel corneano intraestromal (SAIC)**

Nas últimas décadas, o implante de segmentos de SAIC tem sido uma opção cirúrgica no tratamento do ceratocone, por se tratar de um procedimento seguro e efetivo, além de não invasivo, ajustável e completamente reversível (CHAN; KHAN, 2012; SIGANOS; KYMIONIS; KARTAKIS et al, 2003). Tais segmentos são inseridos na média periferia do estroma corneal e, por ser uma técnica aditiva, levam a um fortalecimento tecidual e encurtamento lamelar com e consequente aplanamento central da face anterior córnea (RUCKHOFER; STOIBER; ALZNER; GRABNER, 2001; BARRAQUER, 1966).

O implante de SAIC é uma técnica de adição que segue a classificação de Barraquer e obedece a lei das espessuras deste mesmo autor, cujo enunciado é: “Quando se acrescenta tecido na periferia da córnea ou se remove tecido do centro desta, se obtém um aplanamento correspondente à quantidade de tecido removido ou adicionado” (ALBERTAZZI, 2010; FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014)

Atualmente são aceitos amplamente os tipos de implantes:

- § Intacts, de 7mm de diâmetro interno com secção hexagonal e cônica;
- § Intacts SK, de 6mm de diâmetro de secção fusiforme e cônica;
- § Keraring, está disponível em 2 modelos para implantação em zonas ópticas de 5.0, 5.5 e 6.0mm;
- § Cornealring, com diâmetro interno de 4.7 mm;
- § Anel de Ferrara, de 5mm de diâmetro com secção triangular e plana que trataremos a seguir:

### **3.3 Anel de Ferrara**

A reabilitação visual no ceratocone usualmente é feita, em casos iniciais, com o uso de óculos. Entretanto, a miopia e astigmatismo irregular que freqüentemente acompanham a doença em muitos casos só podem ser

adequadamente corrigidos com o uso de lentes de contato. Quando há intolerância ao uso de lentes de contato ou visão insatisfatória com o uso das mesmas indica-se o implante do anel intraestromal (Figura 4).

**Figura 4 - Córnea com anel intraestromal.**



Fonte: TORQUETTI; FERRARA, 2010.

Estudos realizados por Blavatskaya, em 1966, utilizando-se de anéis feitos de tecido corneal, demonstraram que o efeito induzido pelo anel era diretamente proporcional à espessura, e inversamente proporcional ao seu diâmetro (FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014)

A pesquisa do Anel de Ferrara iniciou-se em 1985, utilizando-se lentes de polimetilmetacrilato (PMMA) fenestradas, que invariavelmente levavam a *melting* corneano sobre o implante. Em 1996, percebeu-se que para se manter o implante na região intraestromal da córnea era necessário que o mesmo fosse perfurado no seu centro, o que resultou em uma prótese anular. Desde então, tentou-se diversas formas anulares e diâmetros e concluiu-se que a melhor prótese seria a que se usa atualmente, ou seja, diâmetro de 5,0 mm, em PMMA, com comprimento de arco variando de 90 a 210 graus e espessura variando de 150 a 300 micra (FERRARA; TORQUETTI, 2011).

Os anéis foram implantados, inicialmente, em olhos de coelhos por dissecação manual, a 50% da espessura corneal. Os olhos foram examinados por 12 meses e submetidos a exame histopatológico. A histopatologia mostrou excelente tolerância da córnea à prótese; encontraram-se apenas discretos sinais inflamatórios ao redor do implante. O primeiro implante de anel de Ferrara foi realizado em um paciente portador de ambliopia anisométrica

(diminuição da acuidade visual por diferença no grau entre os olhos), com uso de um microcerátomo a 170 micra de profundidade. Não houve complicação após 9 anos de seguimento (FERRARA; TORQUETI, 2011).

Em 1995 foi implantado o primeiro anel de Ferrara em um paciente submetido a transplante de córnea. Este paciente havia recebido indicação de novo transplante de córnea para correção de alto astigmatismo irregular. O paciente foi submetido ao implante do anel com resultado satisfatório, correção da ametropia e perfeita tolerância corneana ao implante. A fim de se melhorar a técnica de implante do anel, foi desenvolvida em 1994 a técnica de túnel estromal e implante do anel, que é extremamente segura, eficaz e reproduzível, sendo a técnica utilizada para o implante até o presente momento (2009). Atualmente, além da técnica manual, utiliza-se também do *laser* de femtossegundo para confecção da incisão e túnel escleral (FERRARA; TORQUETTI, 2011).

Os segmentos intracorneais de secção plana (Anel de Ferrara) exercem um maior efeito na redução da curvatura corneal, principalmente na borda interna do implante, em relação aos outros segmentos de secção cônica (Intacts). O implante de Anel de Ferrara é uma cirurgia reversível e, desta forma, é possível trocar os segmentos, tornando-a ajustável. Desta forma, o ideal é se decidir a troca dos segmentos nos primeiros meses, até quando o processo de fibrose não tenha se estabelecido. Caso se tenha que trocar ou retirar o implante após 2 a 3 anos, deve-se passar a espátula para liberar as aderências estromais resultantes da cicatrização (ALBERTAZZI, 2010).

### **3.3.1 Características do anel de Ferrara**

O anel de Ferrara apresenta as seguintes características (FERRARA; TORQUETTI, 2009; FERRARA; TORQUETTI, 2011)

- § Diâmetro externo = 5,6 mm
- § Diâmetro interno = 4,4 mm
- § Secção triangular
- § Base de 600-micra
- § Espessuras variáveis (150, 200, 250 e 300  $\mu$ m)
- § Comprimentos variáveis (90°, 120°, 140°, 160° e 210°)

- § Apresenta um orifício em cada extremidade;
- § Recoberto com filtro amarelo.

### 3.3.2 Mecanismo de ação do anel de Ferrara

O anel de Ferrara funciona de acordo com os postulados de Barraquer e Blavatskaya, que determinam que a adição de tecido à periferia da córnea resulta no seu aplanamento, e o diâmetro do anel determina o quanto a córnea será aplanada. Portanto, quanto mais tecido é adicionado (aumento da espessura do anel) e quanto menor o seu diâmetro, maior será a correção obtida (ALBERTAZZI, 2010; FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014). O implante deste anel, apesar de produzir aplanamento da superfície anterior da córnea, produz um encurvamento de sua superfície posterior, mais evidente no meridiano perpendicular ao meridiano de maior aplanamento da superfície anterior. Da mesma maneira, alterações da asfericidade também foram mais evidentes no meridiano mais curvo da córnea, tanto na superfície anterior quanto posterior, além de regularização da simetria da superfície anterior da córnea e redistribuição da paquimetria corneana (ALBERTAZZI, 2010).

Estudos realizados por Ferrara, Torquetti (2011), resultaram nas seguintes observações:

- § Há aplanamento central e periférico da córnea, preservando sua asfericidade;
- § Redução na profundidade da câmara anterior;
- § Regularização da superfície corneal; ocorre aplanamento corneano em áreas correspondentes às extremidades do anel e aumento da curvatura na região do corpo do anel;
- § Interrupção, ou pelo menos retardo da evolução do ceratocone, com diminuição da opacidade no ápice do cone e redução do prurido, fotofobia e astenopia;
- § Não há correspondência entre a acuidade visual não corrigida após a cirurgia e a ametropia residual. Pode-se observar, em alguns casos, boa acuidade visual não corrigida em pacientes portadores de altas ametropias residuais;

- § O efeito prismático gerado pela secção triangular do anel reduz os halos e *glare* que podem se originar de anéis de pequeno diâmetro;
- § O filtro amarelo introduzido no PMMA auxilia na redução de halos e reflexos noturnos.

### 3.3.3 Indicações do anel de Ferrara

A principal indicação para o implante do anel de Ferrara, atualmente, é o ceratocone (SIGANOS et al., 2002; COLIN; COCHENER; SAVARY; MALET, 2000; KWITKO; SEVERO, 2004). Em pacientes portadores de ceratocone, o anel de Ferrara apresenta indicação quando há evidência de piora progressiva da doença, com redução gradativa da acuidade visual não corrigida (AVNC) e acuidade visual com correção (AVCC), aumento progressivo da ceratometria e redução da paquimetria. Em pacientes que apresentam visão insatisfatória com óculos e intolerância às lentes de contato, há indicação do implante do anel (FERRARA; TORQUETTI, 2011). Em ectasias secundárias (após cirurgias refrativas) o anel está indicado quando há piora progressiva do quadro clínico (PIÑERO; ALIÓ, 2010).

O Quadro 1 mostra as principais indicações do implante do anel de Ferrara.

**Quadro 1 – Indicações do anel de Ferrara.**

- |   |  |
|---|--|
| 1 | Ceratocone   |
| 2 | Degeneração marginal pelúcida;                                   |
| 3 | Astigmatismo irregular após ceratoplastia lamelar ou penetrante; |
| 4 | Astigmatismo irregular após ceratotomia radial;                  |
| 5 | Ectasia corneana após LASIK / PRK.                               |

Fonte: FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014

### 3.3.4 Contra indicações do anel de Ferrara

A principal contra-indicação ao implante do anel de Ferrara é a presença de opacidades apicais em ceratocones muito avançados, usualmente com ceratometria superior a 60 D. O resultado pós-operatório nestes casos geralmente é insatisfatório e nestes casos o melhor tratamento é a ceratoplastia penetrante ou lamelar (FERRARA, TORQUETTI, 2009; FERRARA, TORQUETTI, 2011).

O Quadro 2 mostra as principais contra-indicações ao implante do anel de Ferrara.

**Quadro 2 – Contra-indicações ao implante do anel de Ferrara**

1	Ceratocone muito avançado com ceratometria superior a 60 D e opacidades apicais significativas;
2	Hidropsia;
3	Córnea muito fina, com espessura inferior à 300µm no trajeto do anel;
4	Atopia intensa;
5	Infecção local (ocular) ou sistêmica.

Fonte: FERRARA; FERRARA;TORQUETTI, 2014

### 3.3.5 Complicações do implante de anel de Ferrara

A incidência de complicações após a curva de aprendizado é muito baixa. Complicações intra operatórias são raras e quando descritas estão relacionadas ao procedimento mecânico de tunelização: descentração do segmento, assimetria dos implantes, profundidade inadequada do túnel com perfuração da camada anterior de Bowman (PIÑERO; ALIÓ,2010).

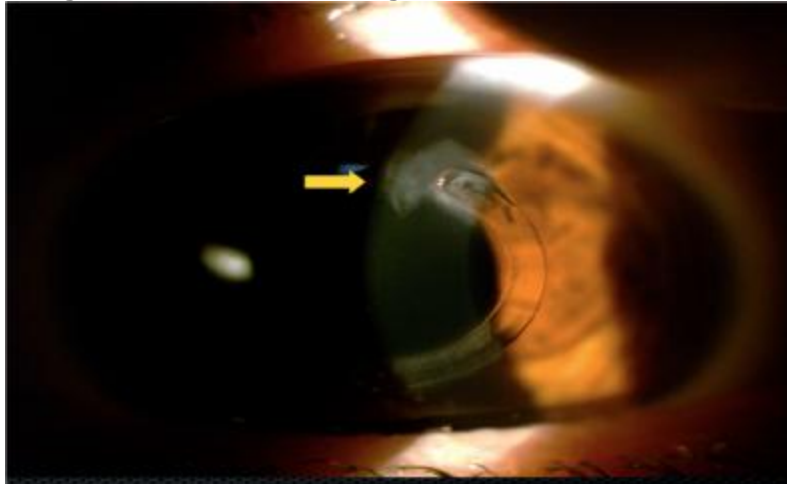
As complicações pós-operatórias mais comuns são (FERRARA; TORQUETTI, 2011, PIÑERO; ALIÓ, 2010):

1. Infecção: pode ocorrer em qualquer momento após o implante do anel de Ferrara e pode estar associada ao uso de lentes de contato;

2. Migração: pacientes portadores de ceratocone geralmente são atópicos e apresentam prurido significativo. O ato de coçar os olhos pode levar à migração dos segmentos;
3. Extrusão: É uma das causas mais comuns de explante do anel, podendo ser causada pelo implante superficial do segmento ou migração. Deve ser prevenida pela remoção do segmento antes que o mesmo seja exposto, quando o implante foi superficial; (Figura 5)
4. Neovascularização da córnea
5. Descentralização: o anel deve ser posicionado adequadamente durante a cirurgia. A centralização do reflexo do microscópio cirúrgico na córnea, no início da cirurgia, é fundamental para se conseguir a boa centragem dos segmentos;
6. Halos noturnos: não são relatados com frequência, sendo referido apenas quando questionado ao paciente.
7. Hipocorreção e hipercorreção: estas são complicações relativas e são relacionadas à quantidade de tecido implantado;
8. Opacidades perianulares: são pequenos debris brancos observados na face interna do anel. Habitualmente não tendem a aumentar e não alteram a visão.

A taxa de explante do anel varia significativamente dependendo do estudo (do cirurgião, do ceratocone, implante mecânico ou por laser de fentosegundo) e valores entre 0.98% e 30% têm sido obtidos (PIÑERO, ALIÓ, 2010). O anel intraestromal pode ser explantado facilmente e com segurança, mantendo a acuidade visual, refração e topografia em valores muito próximos ao pré implante (ALIÓ, ARTOLA, RUIZ-MORENO et al, 2004, PIÑERO, ALIÓ, 2010).

**Figura 5 - Extrusão de segmento de anel de Ferrara.**



Fonte: FERRARA; TORQUETTI, 2014.

### **3.4 Nomogramas do anel de Ferrara**

Vários nomogramas têm sido propostos para o implante de anel intraestromal em ectasia de córnea, todos eles intuitivos e baseados em dados clínicos anedóticos (PIÑERO, ALIÓ, 2010). Um nomograma definido de acordo com um modelo matemático preciso caracterizando o efeito do anel de Ferrara ainda não foi desenvolvido.

O nomograma e o *design* do anel de Ferrara têm evoluído constantemente à medida que o conhecimento a respeito de seus efeitos sobre a córnea têm sido melhor compreendidos (FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014). Inicialmente, os cirurgiões implantavam um par de segmentos simétricos em todos os casos. Na primeira geração de nomograma (1997-2000), o anel era selecionado baseado apenas no grau do ceratocone (Tabela 2).



**Tabela 2 - Primeira geração do nomograma do anel de Ferrara**

Diameter 5.00 mm	Thickness	Diopters to be corrected
	0,150 mm	-2.00 to - 4.00
cone I	0,200 mm	-4.25 to - 6.00
cone II	0,250 mm	-6.25 to - 8.00
cone III	0,300 mm	-8.25 to -10.00
cone IV	0,350 mm	-10.25 to -12.00

Fonte: FERRARA; TORQUETTI, 2010

Assim, o anel mais adequado para olhos com grau I de ceratocone seria de 200  $\mu\text{m}$  e olhos com grau IV de ceratocone seria de 350  $\mu\text{m}$ . Alguns casos de extrusão ocorreram em olhos com grau IV de ceratocone porque a córnea é usualmente muito fina nesses olhos e esses segmentos grossos não eram devidamente ajustados ao estroma corneal de alguns casos (TORQUETTI; BERBEL; FERRARA, 2009). Além disso, em vários casos havia hipocorreção e, em outros, hipercorreção, o que levou à segunda geração de nomograma (2002-2006). Nesta geração, o equivalente esférico era utilizado para seleção do anel. À medida que o equivalente esférico aumentava, a espessura do anel selecionado também aumentava. Entretanto, em muitos olhos com ceratocone, a miopia não era causada pela ectasia, mas pelo aumento do comprimento axial do olho (miopia axial). Nestes casos frequentemente havia hipercorreção corneana, além da baixa previsibilidade dos resultados obtidos com esse nomograma (FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014; TORQUETTI; BERBEL; FERRARA, 2009).

Na terceira geração do nomograma (2006-2009), a seleção do anel era baseada na espessura corneal, no astigmatismo topográfico e na distribuição da ectasia na córnea (Tabela 3). A implantação do anel era considerada como um procedimento ortopédico e a refração não era importante neste nomograma. A superfície externa da córnea humana não é esférica. Em média, a parte central da córnea tem uma curvatura maior que a periferia. A córnea em sua normalidade encontra-se *prolada*, com a parte central mais curva, o ápice, com aplanamento progressivo em direção à periferia.

**Tabela 3 - Seleção do anel de acordo com a terceira geração do nomograma**

Condition/Topographic Astigmatism (D)	Segment Thickness (µm)
Symmetric bow-tie keratoconus	
<2.00	150/150
2.25 to 4.00	200/200
4.25 to 6.00	250/250
>6.25	300/300
Cones with 0/100% and 25/75% of asymmetry index	
<2.00	None/150
2.25 to 4.00	None/200
4.25 to 6.00	None/250
6.25 to 8.00	None/300
8.25 to 10.00	150/250
>10.00	200/300
Cones with 0/100% and 33/66% of asymmetry index	
<2.00	None/150
2.25 to 4.00	150/200
4.25 to 6.00	200/250
6.25 to 8.00	250/300

Fonte: TORQUETTI; BERBEL; FERRARA, 2009.

Muitos pacientes operados baseados neste nomograma apresentavam um aplanamento da córnea significante sem uma melhora considerável da acuidade visual. Nestes casos, foi observado que a córnea usualmente permanecia *oblada* (quando a córnea é mais plana no centro e se torna progressivamente mais curva em direção à periferia) com valores de asfericidade positivos, o que poderia explicar a ausência de melhora significativa nestes casos (FERRARA; TORQUETTI, 2010; FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014). Esse nomograma foi abandonado em detrimento ao nomograma atual (2009-ATUAL), que é baseado na asfericidade da córnea (Q).

A maioria dos estudos sugere que os valores de asfericidade da córnea humana (Q) variam de -0,01 a -0,80. Atualmente, o valor médio comumente aceito como normal, para uma população de adultos jovens, é de aproximadamente  $-0,23 \pm 0,08$  na zona óptica de 4,5mm (FERRARA; TORQUETTI, 2010). Em córneas com ceratocone, o aumento da curvatura central da córnea leva a um aumento do prolatismo corneano.

A seleção do anel depende dos seguintes fatores: tipo de ectasia, asfericidade corneana e paquimetria corneana no local da incisão e trajeto

provável do segmento. Inicialmente, deve-se definir qual tipo de ceratocone o paciente apresenta: oval, nipple ou degeneração marginal pelúcida. (Figura 6)

**Figura 6 – Tipos de Ceratocone**



Fonte: Aula do curso de atualização em implante de anel de Ferrara (2013).

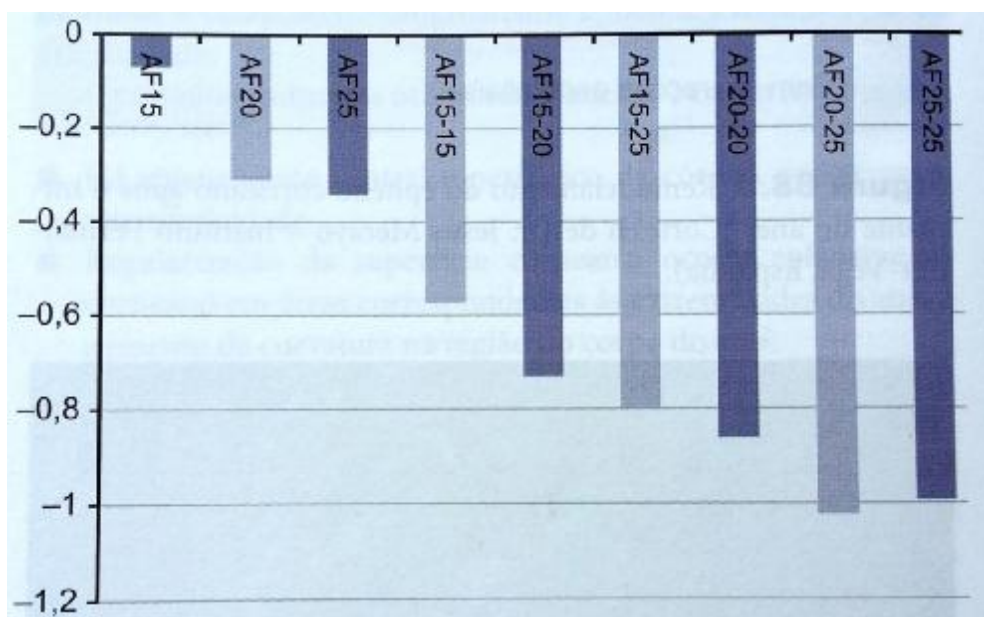
O próximo passo é a determinação da asfericidade corneana (Q), que deve ser obtida por meio de tomógrafo de córnea (Pentacam ou Galilei) na zona óptica de 4,5 mm (FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014).

O objetivo do procedimento é tornar a asfericidade corneal o mais próximo possível de seu valor normal ( $-0,23 \pm 0,08$ ). Sabe-se o quanto cada segmento de anel modifica a asfericidade corneal, dessa forma pode-se, por meio de uma equação determinar o valor final de Q de acordo com a espessura do anel implantado.

$$Q_{\text{pré-operatório}} - \Delta Q_{\text{induzido por segmento de anel}} = -0,23 \quad (1)$$

Essa equação (1) é válida para ectasias ovais e tipo *nipple*. Para as ectasias ovais, os segmentos a serem escolhidos devem seguir a modificação que cada um, de forma única ou pareada, determinada no valor de Q, de acordo com a Figura 7. Para os cones tipo *nipple*, sempre deve ser implantado o segmento de  $210^\circ$  de arco.

**Figura 7 – Variação do Q de acordo com a espessura do anel a ser implantado (segmentos de 160° de arco).**



Fonte- FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014

Os segmentos de arco mais utilizados neste nomograma são: 140°, 160° e 210°. Os segmentos de 140° induzem pequena modificação da asfericidade e da ceratometria e grande redução do astigmatismo, sendo indicados em casos de degeneração marginal pelúcida. Os segmentos longos de 210° de arco induzem significativa modificação da asfericidade e ceratometria, mas com alteração mínima no astigmatismo, sendo utilizados em cones centrais tipo *nipple* que possuem habitualmente valores de Q muito negativos, alta ceratometria e baixo astigmatismo. Já os segmentos de 160° são os segmentos mais implantados, em cones ovais, pois representam 80% a 90% dos casos de ceratocone/ectasia e induzem alterações de magnitude similar nos três parâmetros, asfericidade, ceratometria e astigmatismo (Tabela 4).

**Tabela 4 - Asfericidade x ceratometria x astigmatismo de acordo com o segmento de arco.**

ASPHERICITY X KERATOMETRY X ASTIGMATISM			
	Q	K	Cyl
140 (arc)	↑	↓	↓↓↓
160 (arc)	↑↑	↓↓	↓↓
210 (arc)	↑↑↑	↓↓↓	↓

Fonte: Aula do curso de atualização em implante de anel de Ferrara (2013).

O segmento ou par de segmentos não deve alterar a asfericidade para valores maiores que -0.23. Neste caso, deve-se selecionar um segmento ou par de segmentos adequado, mesmo que a correção ceratométrica seja menor que a desejada.

Também se deve avaliar a paquimetria no local da incisão e a profundidade da incisão que deve ser 80% (técnica manual) do valor da paquimetria. É importante ressaltar que a paquimetria no trajeto do anel deve ser, no mínimo, o dobro da espessura do anel, evitando que haja superficialização e conseqüente extrusão do anel.

## 4 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A busca pela compreensão do pensamento humano acontece a milhares de anos e entender como os homo sapiens conseguem perceber, prever e até manipular o mundo ao seu redor é estudado por diversas áreas. A Inteligência Artificial (IA) tem uma intenção maior, além de compreender, ela estima construir entidades inteligentes (RUSSELL; NORVIG, 2004).

Pesquisas em inteligência artificial objetivam, a partir do conhecimento e raciocínio, fazer o computador desempenhar funções que são executadas por seres humanos. Como ações inteligentes são provenientes do conhecimento, então é necessário que a máquina seja capaz de incorporar conhecimento para tomadas de decisões (REZENDE et al., 2005).

Uma variedade de subcampos estão englobadas dentro da área da IA: tarefas mais específicas como demonstração de teoremas matemáticos ou diagnósticos de doenças até o uso geral como aprendizado e percepção (RUSSELL; NORVIG, 2004). A área de Aprendizagem de Máquina, utilizada na metodologia deste trabalho, será melhor detalhada a seguir.

### 4.1 Aprendizagem de Máquina

Aprendizagem de Máquina (AM) pode ser definida como: a capacidade de melhorar o desempenho da realização de alguma tarefa por meio da experiência (Mitchell, 1997 apud FACELI et al., 2011). Na Aprendizagem de Máquina as percepções são utilizadas não apenas para ação imediata, mas para melhorar a habilidade de ação no futuro (RUSSELL; NORVIG, 2004).

Como uma das áreas da Inteligência Artificial que mais cresce nos últimos anos, a AM apresenta a solução de alguns problemas nas áreas de detecção de fraudes em cartões de crédito, reconhecimento de fala e inclusive diagnóstico de câncer de mama. (FACELI et al. 2011)

O princípio de que máquinas aprendem com a experiência passada é chamado de indução, onde a partir de um conjunto particular de exemplos se obtêm conclusões genéricas. Assim, algoritmos de AM são capazes de resolver problemas a partir de instâncias que o representam, aprendendo a induzir a função ou hipótese e sendo capaz de resolver um problema. O conjunto de

instâncias utilizadas para o aprendizado é simplesmente denominado conjunto de dados. (FACELI et al. 2011)

O trabalho dos algoritmos de aprendizagem é encontrar a melhor função hipótese para que seja possível prever resultados para casos ainda não conhecidos. As tarefas de indução realizadas pelos algoritmos de aprendizagem de máquina podem ser agrupadas e seguindo o critério do paradigma de aprendizado é possível dividir em dois grupos: supervisionado e não supervisionado. (RUSSELL; NORVIG, 2004)

Algoritmos do tipo supervisionado têm conhecimento da saída esperada ou rótulo para cada instância do conjunto de dados e utilizam este rótulo para monitorar os seus acertos e erros, diferentes dos métodos ou algoritmos não supervisionados que não possuem informações sobre a saída desejada e precisam identificar padrões na base de dados. (FACELI et al. 2011)

Os métodos supervisionados se dividem em: classificação e regressão e os métodos não supervisionados se dividem em: agrupamento, associação e sumarização (Figura 8) (FACELI et al. 2011). Este trabalho focará no método de aprendizagem supervisionado de regressão.

**Figura 8 – Hierarquia de aprendizagem.**



Fonte: FACELI et al, 2011.

#### 4.1.1 Métodos supervisionados

Os algoritmos supervisionados aprendem e são norteados ou melhorados a partir de um guia, que pode ser denominado rótulo, que é a

resposta esperada. Assim algoritmos de AM supervisionados constroem funções preditivas baseados em exemplos rotulados, se esse rótulo pertencer a um conjunto de valores nominais (ex.: sim, não, amarelo), tem-se um problema de classificação, já se esse rótulo pertencer a um domínio de números infinitos e ordenados se tem um problema de regressão. (FACELI et al. 2011)

O método de aprendizagem supervisionado é chamado de regressão quando se deseja prever um valor numérico (ex.: preços). Os modelos computacionais desenvolvidos neste trabalho utilizam métodos supervisionados de regressão, devido ao problema proposto se tratar da predição de rótulos numéricos, não nominais. A seguir serão apresentados os métodos usados.

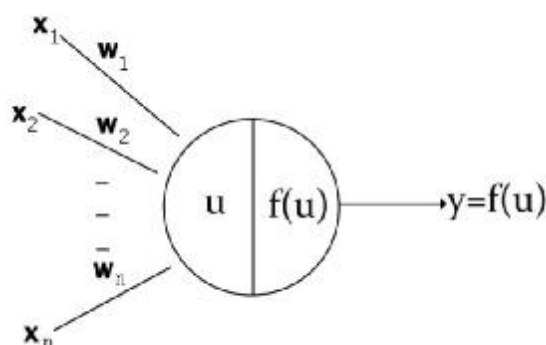
#### **4.1.1.1 Rede Neural do tipo *multilayer perceptron* (MLP)**

As Redes Neurais Artificiais (RNAs) se baseiam no exemplo do cérebro humano, onde o neurônio é a unidade fundamental do sistema. A unidade básica de processamento neste caso é o neurônio artificial e as conexões simulam as sinapses biológicas. Na maioria das arquiteturas, essas conexões possuem pesos associados que ponderam a entrada recebida por cada neurônio da rede. As unidades de processamento desempenham um papel simples. Cada terminal de entrada do neurônio, simulando os dendritos, recebe um valor. Os valores recebidos são ponderados e combinados por uma função matemática  $f_a$ , equivalendo ao processamento realizado pela soma. A saída da função é a resposta do neurônio para a entrada. (FACELI et al. 2011)

O processo de aprendizado é gradativo e normalmente está intimamente ligado a capacidade de adaptação dos parâmetros ou pesos à medida que interage com o meio externo. Em RNAs, o armazenamento e o processamento da informação são feitos de maneira paralela e distribuída por elementos processadores chamados de neurônios artificiais (REZENDE et al., 2005).



Figura 9 – Neurônio artificial de McCulloch e Pitts.

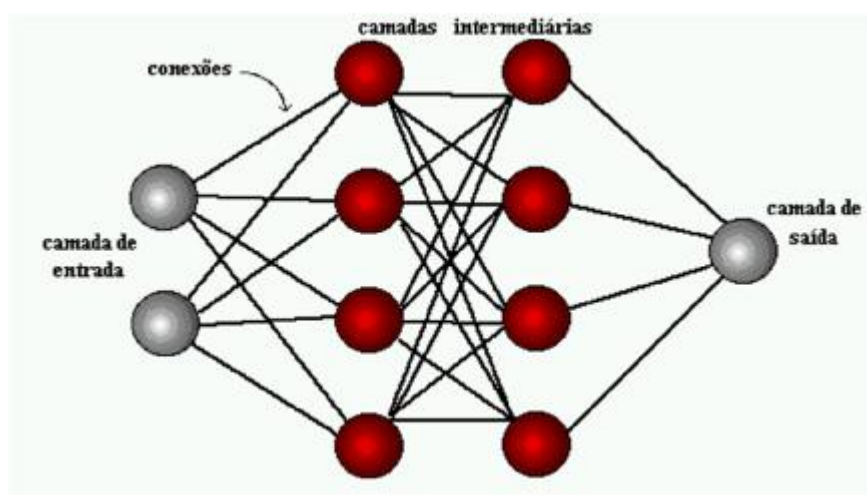


Fonte: REZENDE,2005.

A Figura 9 apresenta um neurônio artificial, também conhecido como modelo de McCulloch e Pitts (1943). Nas RNAs essas unidades estão densamente interconectadas e podem estar dispostas em uma ou mais camadas interligadas por várias conexões geralmente unidirecionais (REZENDE et al., 2005).

Os neurônios artificiais ou unidades de processamento são organizados em uma ou mais camadas que são interligados. O tipo de rede neural *multilayer perceptron* pode ser entendida como uma rede de múltiplas camadas, possuindo mais que uma camada intermediária de neurônios (Figura 10)

Figura 10 – Rede neural do tipo multilayer perceptron



Fonte: TATIBANA; KAETSU, 2015.

Como definido por Braga, Carvalho & Ludemir 2000 e Haykin 1994 (apud REZENDE, 2005), as redes neurais artificiais (RNAs) são modelos matemáticos que se assemelham as estruturas neurais biológicas e que tem capacidade computacional adquirida por meio de aprendizado e generalização. As unidades são dispostas em uma ou mais camadas e interligadas por um grande número de conexões, geralmente unidirecionais.

Um obstáculo que havia para utilizar redes multicamadas era a ausência de um algoritmo para o treinamento dessas redes, o que foi transposto com a proposta de um algoritmo de treinamento baseado em gradiente descendente denominado *back-propagation* (FACELI et al. 2011).

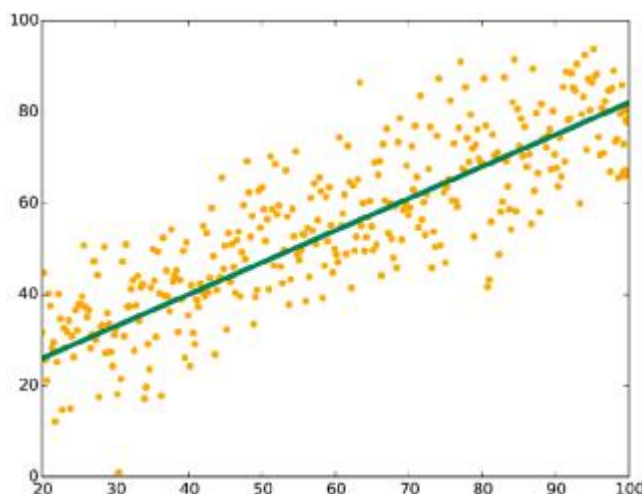
Para realização da aprendizagem das RNAs se associam pesos para ponderar as entradas recebidas. Para o aprendizado supervisionado a técnica *back-propagation* é utilizada para ajustar os pesos e minimizar a diferença entre o valor estimado de saída e o valor real de saída (WITTEN; FRANK; HALL, 2011; HU et al. 2012).

RNAs também podem ser utilizadas para aprendizagem supervisionada com rótulos numéricos, regressão, o trabalho de KWOK e YEUNG (1997) é um exemplo de pesquisa nesta área.

#### **4.1.1.2 Regressão Linear**

É possível realizar previsões de número utilizando técnicas de regressão, baseado em estatística. De forma bem geral regressão pode ser entendida como o ajuste de um modelo para um algo expresso como um vetor numérico (MICROSOFT, 2015).

Muitos algoritmos de aprendizado de máquina usam a linearidade. Os algoritmos de regressão linear supõem que as tendências de dados seguem uma linha reta (Figura 11). A regressão do tipo linear é considerada simples, mas muito eficiente dependendo do problema (MICROSOFT, 2015). Uma regressão é considerada linear quando há um comportamento linear na relação entre as variáveis preditoras e a resposta (CAMILO; SILVA, 2009). O processo de usar várias entradas para prever um resultado numérico único é chamado de regressão linear multivariada (MICROSOFT, 2015).

**Figura 11 – Regressão linear**

Fonte: MICROSOFT, 2015.

Como forma de reduzir a dimensionalidade do problema no âmbito da aprendizagem de máquina, existem diversos métodos e abordagens de seleção de atributos que serão descritos a seguir.

#### **4.1.2 Seleção de atributos**

Com a redução de atributos espera-se uma melhor *performance* da predição que é consequência da maior facilidade na compreensão dos dados e diminuição dos requisitos de mensuração e armazenamento, além da diminuição do tempo de treinamento (GUYON; ELISSEEFF, 2003; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

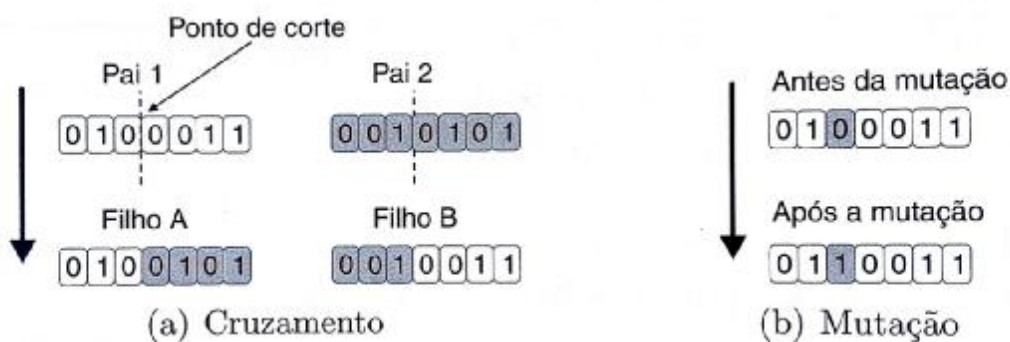
Os métodos de seleção automática de atributos utilizam várias abordagens, as principais são: avaliação da *performance* individual de cada atributo, ou seja, aqueles que não atingem uma pontuação mínima são excluídos; e a avaliação de subgrupos de atributos onde é observado o ganho ou perda de *performance* do grupo (JOHN; KAHAVI; PFLEGER, 1994).

*Forward selection* e *backward elimination* são exemplos de estratégias de seleção que utilizam apenas a resposta dos algoritmos, independente de qual ele seja, para definir a *performance* de cada subgrupo e formar o melhor conjunto de parâmetros. A estratégia *backward elimination* inicia a avaliação da *performance* com todos os atributos e progressivamente realiza eliminações

quando isso traz melhor resultado no modelo. Já na *forward selection*, os atributos são gradualmente adicionados e permanecem se a performance é melhorada (GUYON; ELISSEEFF, 2003; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

Existe uma técnica de seleção baseada em algoritmo genético que utiliza a teoria da evolução para selecionar, ou seja, utilizam o conceito de que os organismos que melhor se adaptam a seu ambiente têm maiores chances de transmitir suas características a próxima geração. No caso do algoritmo computacional, estes conceitos ocorrem de forma simplificada. Inicialmente é gerada uma população com possíveis soluções para o problema. Então, por um processo iterativo, busca-se gerar uma boa solução por meio da evolução das melhores soluções da população atual e utilizando elitismo (cópias simples das melhores soluções), cruzamento (combinação de partes de pares de soluções) e mutação (altera a composição de algumas soluções de forma aleatória, criando soluções ainda não observadas). (Figura 12). Um destaque para esse processo é que ele consegue testar uma gama de subconjuntos relevante em um tempo razoável (LEARDI; BOGGIA; TERRILE, 1992).

**Figura 12 – Representação do algoritmo genético**



Fonte: FACELI et al, 2011

#### 4.1.3 Avaliação dos modelos supervisionados

A avaliação experimental de um algoritmo de aprendizagem de máquina (AM) pode ser realizada segundo diferentes aspectos, tais como acurácia do modelo gerado, compreensibilidade do modelo, entre outros. Como esta pesquisa trata de modelos preditivos, serão apresentadas a seguir medidas de erro utilizadas na avaliação de preditores em AM. A avaliação de um algoritmo

de aprendizagem de máquina supervisionado é normalmente realizada por meio da análise do desempenho do preditor gerado por ele na rotulação de novos objetos, não apresentados previamente em seu treinamento (FACELI et al. 2011).

#### 4.1.3.1 Métricas de erro para regressão

Em problemas de regressão há duas forma bem conhecidas para cálculo da taxa de erro dos algoritmos, o erro quadrático médio (MSE – mean squared error) e erro absoluto médio (MAD – mean absolute distance), ambos realizam a diferença entre o valor real e o valor predito pelo algoritmo (FACELI et al. 2011).

Este trabalho utiliza para validação e comparação dos algoritmos a taxa do erro absoluto médio. Como a asfericidade apresenta valores decimais menores que 1, não é indicado o erro quadrático médio.

#### 4.1.3.2 Validação do modelo

A validação avalia o resultado de um agrupamento e deve determinar se a solução é representativa para o conjunto de dados analisado (FACELI et al. 2011).

No método de validação cruzada, a amostra ou conjunto de dados é dividida para treinamento em teste em k-folds, para que o mesmo conjunto que gera o modelo computacional não seja utilizado para validação, na intuição de melhorar a avaliação da regressão (FACELI et al. 2011).

Após a partição do conjunto de dados em k partes semelhantes de tamanho e proporção aproximadamente iguais, são utilizadas k – 1 para treinamento do algoritmo e a validação acontece com o k restante, esse processo é repetido K vezes utilizando em cada ciclo uma partição diferente para validação. Quando a quantidade de k é igual a quantidade de registros da base, essa validação cruzada é chamada de *leave one out* (FACELI et al. 2011). Este trabalho utiliza validação cruzada *leave one out*, pois com o tamanho da base utilizada neste estudo é possível uma melhor predição dos resultados.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Local do Estudo**

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, no período de 2012 a 2015.

### **5.2 Seleção**

#### **5.2.1 Critérios de inclusão**

Foram avaliados pacientes com ceratocone tipo oval graus I, II e III de acordo com a classificação de Krumeich (KRUMEICH; DANIEL; KNULLE, 1998) operados com anel de Ferrara e atendidos na clínica privada de um dos colaboradores deste estudo (Paulo Ferrara), em Belo Horizonte.

A principal indicação para o implante de anel de Ferrara foi pacientes que possuíam intolerância à lente de contato e/ou progressão do ceratocone. A progressão do ceratocone foi definida como piora da acuidade visual com e sem correção e topografia apresentando evolução da ectasia.

#### **5.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo pacientes com ceratocone avançado (grau IV), com opacidade significativa no ápice do cone, cicatrizes, hidropsia (quando líquido penetra nas camadas da córnea), córneas finas abaixo de 300 micra no local do anel (avaliadas pelo mapa paquimétrico do pentacam®), intensa atopia (que deveria ser tratada antes do implante do anel) ou infecção sistêmica/local em curso.

## 5.3 Procedimentos

### 5.3.1 Procedimentos técnicos

Os prontuários dos pacientes foram revisados para coleta de dados. Todos os pacientes tinham sido submetidos a 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 usando o sistema *EyeMap* (Alcon, Inc), tomografia corneal (Pentacam®, Oculus Pentacam, USA). Após o exame e uma minuciosa discussão sobre os riscos e benefícios da cirurgia, os pacientes assinavam um termo de consentimento informado.

Todos os pacientes foram operados com implante de segmento de anel corneano pelo mesmo cirurgião (P.F) usando a técnica padrão manual (FERRARA; FERRARA; TORQUETTI, 2014). O anel de Ferrara utilizado neste estudo era feito de polimetilmetacrilato (*Perspex CQ acrylic segments*). Todos apresentavam ectasia do tipo oval, sendo implantado em todos anéis com 160° de arco com variação de espessura de 150, 200 e 250 µm, secção triangular e base de 600 micra e presença de 1 ou 2 segmentos. Nenhuma complicação intra operatória ocorreu durante os procedimentos. Após a cirurgia foi utilizado colírio de dexametasona 0,1% (Maxidex®, Alcon, USA) - moxifloxacino 0,5% (Vigamox®, Alcon, USA) 4 vezes ao dia por 2 semanas. Os pacientes foram instruídos a evitar coçar os olhos e utilizar lágrimas artificiais sem conservante com frequência (TORQUETTI; FERRARA, 2010) .

### 5.3.2 Procedimentos analíticos

Este estudo foi desenvolvido em 4 fases distintas:

(1) Primeira fase: preparação da base de dados a ser utilizada: nesta fase, foram definidos grupos de acordo com a espessura e quantidade de segmentos de anel de Ferrara implantados e também foram definidos os valores a serem preditos de ceratometria média e asfericidade;

- (2) Segunda fase: cálculo da variação da ceratometria média e asfericidade no pré e pós operatório da cirurgia de implante de anel comparando com o previsto no nomograma atual e cálculo do erro do nomograma;
- (3) Terceira fase: aplicação dos algoritmos de aprendizagem de máquina e seleção de atributos para predição de ceratometria média e da asfericidade;
- (4) Quarta fase: cálculo da variação da ceratometria média e da asfericidade prevista pelo algoritmo comparando com a variação real do pré e pós operatório e cálculo do erro do algoritmo.

### 5.3.2.1 Primeira fase

Foram avaliados 209 olhos de 160 pacientes com ceratocone submetidos ao implante de anel de Ferrara. A média da idade foi de  $28 \pm 7.56$  anos, sendo 91 (56.87%) do sexo masculino e 69 (43.12%) do sexo feminino.

No pré-operatório, 104 (49,76%) olhos apresentavam grau I, 92 (44,01%) apresentavam grau II e 13 (6,22%) apresentavam grau III de ceratocone segundo a classificação de Krumeich. Em 140 (73,20%) olhos foi colocado 1 segmento e em 69 (33,01%) olhos foi implantado 2 segmentos. Todos apresentavam  $160^\circ$  de arco. O tempo de seguimento (*follow up*) variou entre 5 e 72 meses, com média de 28 meses.

A base foi composta por parâmetros do pentacam®, dados clínicos e dados do anel de Ferrara totalizando 39 parâmetros. Foram avaliados 37 parâmetros do Pentacam® que foram definidos por apresentarem relação com curvatura e elevação anterior e posterior da córnea e por poderem ser modificados de acordo com o diâmetro do anel intraestromal, após análise estatística. Os mesmos estão listados nas Tabelas 5 e 6 a seguir:



**Tabela 5 - Parâmetros do Pentacam® utilizados para base.**

PARÂMETROS DO PENTACAM		
Ele F BFS 8mm Thinnest	Ele F BFS 8mm Max. 4mm Zone	Ele B BFS 8mm Apex
Ele B BFS 8mm Thinnest	Ele B BFS 8mm Max. 4mm Zone	D2.0mm Pachy
D3.2mm Pachy	D4.0mm Pachy	D5.2mm Pachy
Asph. Q Front (30°)	Asph. Q Back (30°)	F Ele Avg Zone3mm
F Ele Avg Zone4mm	F Ele Avg Zone5mm	F Ele Avg Zone6mm
F Ele Avg Ring3mm	F Ele Avg Ring4mm	F Ele Avg Ring5mm
F Ele Avg Ring6mm	B Ele Avg Zone3mm	B Ele Avg Zone4mm
B Ele Avg Zone5mm	B Ele Avg Zone6mm	B Ele Avg Ring3mm
B Ele Avg Ring4mm	B Ele Avg Ring5mm	B Ele Avg Ring6mm
K1 F (D)	K2 F (D)	Astig F (D)
K1 B (D)	K2 B (D)	Astig B (D)
AC Depth	BFS Front 8mm	BFS Back 8mm
Ele F BFS 8mm Apex		

Fonte: do autor, 2015.

**Tabela 6 - Denominação dos parâmetros do Pentacam® utilizados para base**

<b>K1</b> =curvatura do meridiano mais plano;
<b>K2</b> = curvatura do meridiano mais curvo;
<b>Astig</b> = diferença entre K2 e K1 ;
<b>BSF Front 8mm</b> = variável de elevação anterior da córnea ;
<b>Ele F BFS 8mm Apex</b> = variável de elevação anterior do ápice da córnea;
<b>Ele F BFS 8mm Thinnest</b> = variável de elevação anterior do ponto mais fino da córnea;
<b>Ele F BSF 8mm Max 4mm Zone</b> = variável de elevação anterior da córnea ;
<b>BSF back 8mm</b> = variável de elevação posterior da córnea;
<b>Ele B BFS 8mm Apex</b> = variável de elevação posterior do ápice da córnea;
<b>Ele B BFS 8mm Thinnest</b> = variável de elevação posterior do ponto mais fino da córnea;
<b>Ele B BSF 8mm Max 4mm Zone</b> = variável de elevação posterior da córnea;
<b>Asph Q Front 30°</b> = asfericidade na face anterior com 30° de excentricidade;
<b>Asph Q Back 30°</b> : asfericidade na face posterior com 30° de excentricidade;
<b>F EleAvg Zone 3mm , 4mm, 5mm and 6mm</b> = média de elevação frontal nas zonas de 3mm, 4mm 5mm e 6mm;
<b>F EleAvg Ring 3mm, 4mm, 5mm and 6mm</b> = média de elevação anterior no anel de 3mm, 4mm, 5mm e 6mm;
<b>D2.0mm Pachy, D3.2mm Pachy, D4.0mm Pachy, D5.2mm Pachy</b> = paquimetria média em anéis de 3.2, 4.0 e 5.2 mm de diâmetro centrados no ápice da córnea;
<b>AC Depth</b> = Profundidade da câmara anterior.

Fonte: do autor, 2015.

Para facilitar a construção dos modelos computacionais, foram criados grupos de anel de Ferrara baseados na espessura do anel (150, 200 e 250  $\mu\text{m}$ ) e na presença de 1 ou 2 segmentos. Quanto maior o implante de tecido (espessura do anel) na córnea, maior a numeração atribuída a este. Desta forma, quando utilizado apenas 1 segmento de espessura 150  $\mu\text{m}$ , o grupo foi denominado grupo 1. No grupo 2, apenas 1 segmento de espessura 200  $\mu\text{m}$  foi implantado. No grupo 3 foi colocado 1 segmento de 250  $\mu\text{m}$ . Já nos grupos de 4 a 9 foram utilizados 2 segmentos de acordo com a espessura respectivamente: 150-150, 150-200, 150-250, 200-200, 200-250 e 250-250. A relação entre os segmentos implantados e o grupo definido pode ser observada na Tabela 7:

**Tabela 7 – Definição dos grupos de acordo com a espessura e quantidade de segmentos de anel de Ferrara implantados**

<b>1 segmento (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Grupos</b>
150	1
200	2
250	3
<b>2 segmentos (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	
150 – 150	4
150 – 200	5
150 – 250	6
200 – 200	7
200 – 250	8
250 – 250	9

Fonte: do autor, 2015

A base estudada possuem dados pré e pós operatórios do implante de anel de Ferrara. Foram utilizados dados do pré operatório (idade, grupo do anel e parâmetros do Pentacam®) para prever os dados pós-operatórios de asfericidade e da ceratometria média.

Foi definido asfericidade como parâmetro essencial a ser avaliado na cirurgia de implante de anel devido a sua importância no nomograma atual. Como discutido no referencial teórico, o nomograma anterior (terceira geração) que não levava asfericidade em consideração, apresentava alguns casos de

não melhora da acuidade visual devido a valores de asfericidade positivos e córneas obladas.

Em todos os pacientes foram implantados segmento de 160° de arco e os mesmos produzem alterações de magnitude similar nos três parâmetros, asfericidade, ceratometria e astigmatismo como já discutido no referencial teórico (Tabela 4). Desta forma, foram avaliadas além da asfericidade, também a ceratometria média representando a ceratometria e o astigmatismo topográfico induzido.

Após a definição dos parâmetros alvo (variação da asfericidade e da ceratometria média) obteve-se a base para a execução dos algoritmos. Desta forma, foi necessário também o cálculo das variações reais da ceratometria média e da asfericidade na base através da diferença entre os valores do pré e do pós operatório da cirurgia de implante de anel comparando com o previsto no nomograma atual.

### **5.3.2.2 Segunda fase**

O nomograma atual prevê variação de asfericidade e ceratometria média como mostrado na tabela a seguir (Tabela 8). Desta forma, dependendo da espessura do segmento ou par de segmentos utilizados durante a cirurgia de implante de anel de Ferrara, tem-se uma variação de asfericidade entre -0.07 e -1.02 e uma variação da ceratometria média entre 0.78 D e 6.27 D.

Esta variação pode ser entendida como a diferença entre a asfericidade ou a ceratometria média no pré e pós operatório. Por exemplo, um paciente que apresentava antes da cirurgia uma asfericidade de -0.29 e implantou um anel do grupo 1, ou seja, um único segmento de 150, espera-se, através do nomograma, que após a cirurgia apresentasse uma asfericidade de -0.22. Esta foi denominada neste estudo como a variação esperada pelo nomograma (VN).

**Tabela 8 - Relação entre a espessura do anel implantado e a variação da asfericidade e da ceratometria de acordo com o nomograma atual.**

Single Segments (µm)	ΔQ	ΔK	p value
150	- 0.07	0.78 D	0.042
200	- 0.31	1.82 D	< 0.001
250	- 0.34	2.74 D	< 0.001
Paired Segments (µm)			
150 – 150	- 0.57	3.40 D	< 0.001
150 – 200	- 0.73	4.35 D	< 0.001
150 – 250	- 0.80	3.86 D	0.001
200 – 200	- 0.86	5.65 D	< 0.001
200 – 250	- 1.02	6.27 D	< 0.001
250 – 250	- 0.99	5.30 D	0.001

Fonte: Aula do curso de atualização em implante de anel de Ferrara (2013).

O intuito desta fase é comparar a VN com a variação real na cirurgia (VR). Desta forma, foi necessário realizar o cálculo da VR utilizando a base de dados deste trabalho contendo os valores de asfericidade e ceratometria média no pré e pós operatório. Utilizando o exemplo anterior em que o paciente apresentava asfericidade de -0.29 antes da cirurgia e que o nomograma previa variação de -0.07, a asfericidade deveria ser de -0.22, porém a asfericidade real após a cirurgia foi de -0.19. Assim, o VR neste exemplo foi de -0.10.

Então, para cálculo do erro absoluto do nomograma (EN) foi feita diferença entre a variação esperada pelo nomograma (VN) e a variação real na cirurgia (VR). Para avaliar o erro absoluto médio do nomograma foi utilizada a seguinte equação (2):

$$EN = \frac{1}{n} \sum |VN - VR| \quad (2)$$

*EN – Erro absoluto médio do nomograma*

*n – número de casos da base*

$VN$  – *Variação da asfericidade ou da ceratometria média do nomograma*

$VR$  – *Variação da asfericidade ou da ceratometria média real da base*

$\Sigma |VN - VR|$  - *Somatório da diferença entre a variação da asfericidade ou da ceratometria média do nomograma e a variação real da base no pré e pós operatório da cirurgia de anel Ferrara.*

No caso do exemplo citado, o valor da diferença é de 0.03. Observe que o cálculo do erro desconsidera o sinal da diferença. Desta forma, foi calculado o erro médio absoluto (EN) para os 209 casos da base, do qual a média obtida da asfericidade foi de 0.30 e da ceratometria média é 1.27. Este valor é de fundamental importância para a validação dos algoritmos que foram executados na fase descrita a seguir.

### 5.3.2.3 Terceira fase

O objetivo deste trabalho é construir modelos computacionais com o intuito de aumentar a previsibilidade da asfericidade e da ceratometria média, melhorando a acurácia do nomograma atual. Assim, foram criados modelos baseados em aprendizagem de máquina utilizando métodos supervisionados de regressão como discutidos no referencial teórico.

Os algoritmos utilizados foram Rede Neural do tipo *multilayer perceptron* (MLP) e regressão linear. Estes algoritmos possuem grande distinção: a MLP utiliza funções matemáticas não lineares, enquanto a regressão usada neste trabalho utiliza funções lineares. A motivação para a escolha de ambos foi justamente devido as suas diferenças quanto a sua capacidade de representação do conhecimento e facilidade do ajuste do modelo.

Inicialmente os modelos foram criados utilizando todos os atributos da base.

Com o objetivo de selecionar os melhores parâmetros para prever asfericidade e ceratometria média, foram utilizadas 3 técnicas de seleção de atributos: *backward*, *forward* e *algoritmo genético*, já descritos no referencial teórico. O RapidMiner foi utilizado para criação de todos os modelos de aprendizagem de máquina combinados com todas as estratégias de seleção de atributos mencionadas.

Empregou-se a técnica de validação cruzada *leave-one-out* para a realização de treinamento e teste dos algoritmos. A performance dos algoritmos foi expressa através da comparação da variação do pré e pós operatório e da variação prevista pelo algoritmo. A próxima fase deste estudo apresenta o cálculo do erro do algoritmo.

#### 5.3.2.4 Quarta fase

Os modelos desenvolvidos prevêem a asfericidade e a ceratometria média do pós operatório através dos dados pré operatórios da base de 209 pacientes e, com isso, foi calculada a variação prevista pelo algoritmo (VA). Por exemplo, um paciente que apresentava antes da cirurgia uma asfericidade de -1.36 e implantou um anel do grupo 9, ou seja, um par de segmentos de 250µm. O algoritmo previu que este paciente ficaria com asfericidade de -0.22 após a cirurgia. Desta forma, a VA deste exemplo foi de -1.14.

O intuito desta fase é comparar a VA com a variação real na cirurgia (VR). Assim, como já explicado na fase 2, a VR resulta da variação entre a asfericidade e ceratometria média do pré e pós operatório. Neste exemplo, a VR foi de -1.25.

Então, para cálculo do erro absoluto médio do algoritmo (EA), foi feita a diferença entre a variação real (VR) e a variação prevista pelo algoritmo (VA), através da seguinte equação (3):

$$EA = \frac{1}{n} \sum |VA - VR| \quad (3)$$

*EA – Erro absoluto médio do algoritmo*

*n – número de casos da base*

*VA – Variação da asfericidade ou da ceratometria média do algoritmo*

*VR – Variação da asfericidade ou da ceratometria média real da base*

$\sum |VA - VR|$  - *Somatório da diferença entre a variação da asferidade ou da ceratometria média do algoritmo e a variação real da base no pré e pós operatório da cirurgia de anel intraestromal.*

No caso do exemplo citado, o valor do erro é de 0.11. Assim como no cálculo do erro do nomograma, também não foi considerado o sinal. Desta forma, foi calculado o erro médio absoluto do algoritmo (EA) para os 209 casos da base tanto para asfericidade como para ceratometria média em cada modelo desenvolvido neste estudo. Os resultados coletados serão demonstrados a seguir.

## 6 RESULTADOS

Após a execução dos modelos computacionais, foi realizada a análise dos resultados dos algoritmos a partir da comparação entre o valor do erro absoluto médio do nomograma e o erro absoluto médio de cada algoritmo para asfericidade e ceratometria média.

Como descrito anteriormente, os algoritmos utilizados foram Rede Neural do tipo *multilayer perceptron* (MLP) e regressão linear, para cada um destes algoritmos foram aplicadas as seguintes formas de seleção: *backward*, *forward* e *algoritmo genético* e sem seleção. Assim para cada algoritmo e cada forma de seleção serão apresentados os resultados. Para validação, foi aplicada a técnica de *cross-validation* utilizando *leave one out*.

Para a asfericidade, os melhores resultados encontrados foram utilizando o algoritmo de regressão linear conforme a tabela a seguir (Tabela 9).

**Tabela 9 - Melhores resultados dos algoritmos para asfericidade**

	Regressão Linear	MLP
Sem Seleção	0.28	0.42
Forward Selection	0.24	0.28
Backward Selection	0.25	0.37
Algoritmo Genético	0.19	0.32

Fonte: do autor, 2015.

Seguindo a tabela pode-se observar que sem seleção de atributos o melhor resultado foi 0.28. Para a técnica de seleção *forward* foi conseguido 0.24 e *backward* obteve-se 0.25. O melhor valor encontrado para asfericidade foi 0.19 utilizando algoritmo genético com *cross-validation leave one out*, com a seleção de 16 parâmetros: Anel, Idade, *D3.2mm Pachy*, *D5.2mm Pachy*, *Asph. Q Back (30°)*, *F Ele Avg Zone5mm*, *F Ele Avg Ring4mm*, *F Ele Avg Ring5mm*, *F Ele Avg Ring6mm*, *B Ele Avg Zone4mm*, *B Ele Avg Zone6mm*, *B Ele Avg Ring4mm*, *B Ele Avg Ring5mm*, *K2 F (D)*, *K2 B (D)*, *BFS Back 8mm*. Para o algoritmo Rede Neural do tipo *multilayer perceptron* (MLP), o melhor resultado para asfericidade foi 0.28 com *forward*.



Considerando a ceratometria média, os melhores resultados também foram com o algoritmo de regressão linear conforme a tabela abaixo (Tabela 10).

**Tabela 10 – Melhores resultados dos algoritmos para ceratometria média**

	Regressão Linear	MLP
Sem Seleção	1.47	1.54
Forward Selection	1.29	1.34
Backward Selection	1.18	1.48
Algoritmo Genético	1.31	1.44

Fonte: do autor, 2015.

Sem seleção de atributos o melhor resultado foi 1.47, utilizando a técnica de seleção *forward* o melhor resultado obtido foi 1.29 e para o algoritmo genético foi 1.31.

O melhor valor encontrado para ceratometria média foi 1.18 utilizando *backward*, com *cross-validation leave one out* que selecionou 30 parâmetros: Anel, Idade, *Ele F BFS 8mm Thinnest*, *Ele B BFS 8mm Thinnest*, *Ele B BFS 8mm Max. 4mm Zone*, *D2.0mm Pachy*, *D3.2mm Pachy*, *D4.0mm Pachy*, *D5.2mm Pachy*, *Asph. Q Front (30°)*, *Asph. Q Back (30°)*, *F Ele Avg Zone4mm*, *F Ele Avg Zone5mm*, *F Ele Avg Ring4mm*, *F Ele Avg Ring5mm*, *F Ele Avg Ring6mm*, *B Ele Avg Zone4mm*, *B Ele Avg Zone5mm*, *B Ele Avg Zone6mm*, *B Ele Avg Ring3mm*, *B Ele Avg Ring4mm*, *B Ele Avg Ring6mm*, *K1 F (D)*, *K2 F (D)*, *Astig F (D)*, *K2 B (D)*, *Astig B (D)*, *AC Depth*, *BFS Front 8mm*, *BFS Back 8mm*. Para o algoritmo Rede Neural do tipo *multilayer perceptron* (MLP), o melhor resultado para ceratometria média foi 1.34.

Como relatado anteriormente na segunda fase do material e método, o erro médio absoluto do nomograma (EN) para os 209 casos da base para asfericidade foi de 0.30 e para ceratometria média foi 1.27. Já o melhor algoritmo para asfericidade apresentou erro médio absoluto de 0.19 e da ceratometria média foi 1.18. Comparando os valores do erro médio do nomograma e do erro médio do algoritmo, houve uma melhora de 0.11 para asfericidade e 0.09 para ceratometria média.

## 7 DISCUSSÃO

A introdução de técnicas para reformular a córnea, como o implante de anel de Ferrara, é considerada um avanço significativo na oftalmologia. Há evidências suficientes da eficácia destes implantes para o manejo da ectasia corneal e, atualmente, esta técnica é considerada uma ferramenta terapêutica útil para estas córneas segundo vários autores (PIÑERO; ALIÓ, 2010; FERRARA et al, 2011; FERRARA; TORQUETTI, 2010; TORQUETTI et al, 2014; ALIÓ et al, 2006) As principais vantagens no implante do anel de Ferrara são: não há eliminação de tecido corneal durante o procedimento e as mudanças induzidas no formato da córnea são reversíveis, caso os segmentos necessitem ser explantados. É uma técnica segura, eficaz, não afetando o eixo visual central da córnea e com grande melhora da acuidade visual e redução da irregularidade corneal (PIÑERO; ALIÓ, 2010; FERRARA et al, 2011; FERRARA; TORQUETTI, 2010; TORQUETTI et al, 2014; ALIÓ et al, 2006).

Valores de asfericidade e ceratometria reduzem de forma significativa após implante de anel de Ferrara. Torquetti; Ferrara, 2010 publicaram o primeiro trabalho na literatura que demonstra as mudanças nos valores da asfericidade em pacientes com ceratocone de acordo com a grade de evolução e as mudanças induzidas na asfericidade corneal de acordo com o segmento de anel a ser implantado. A média da asfericidade reduziu após o implante de anel de -0.85 para -0.32, com uma diferença de -0.53, estatisticamente significativa. Já a média da ceratometria reduziu de 48.60 para 45.30, com uma diferença de 3.30, também estatisticamente significativa. No estudo atual, quando analisada a base de 209 pacientes, também houve uma redução da média da asfericidade de -0.42 da ceratometria de 2.10.

Em trabalho publicado por Torquetti; Ferrara, 2010 foram estabelecidos os valores médios de redução da asfericidade após o implante de cada espessura de anel de Ferrara como também a variação da ceratometria que são utilizados no nomograma atual numa base de 135 olhos de 123 pacientes. Foi demonstrado que quanto mais espesso o segmento ou par de segmento a ser implantado, maior a redução na asfericidade da córnea. Isto é muito importante para seleção do anel realizada atualmente baseada no valor da asfericidade pré operatória.

Outro estudo realizado por Torquetti; Ferrara, 2010 demonstrou os primeiros resultados da quarta geração do nomograma, em que a asfericidade é o primeiro parâmetro a ser considerado na seleção do anel com uma amostra de 50 olhos de 42 pacientes. Os valores de asfericidade reduziram significativamente, com a média variando neste estudo de -0.86 no pré operatório para - 0.42 no pós operatório com uma diferença estatisticamente significativa de -0.44. Já a média da ceratometria reduziu de 49.10 para 45.30, com uma diferença de 3.20, também estatisticamente significativa. Como mencionado anteriormente, no estudo atual, em que foi analisada uma base com 209 pacientes, também houve uma redução da média da asfericidade de - 0.42 e da ceratometria de 2.10, estatisticamente significativa. Em 2011, Ferrara et al utilizou uma amostra de 972 olhos submetidos ao implante de anel com 160° de arco, com média de redução da asfericidade de -0.53 e da ceratometria de 3.46.

Outras pesquisas (ALIÓ et al, 2006; TORQUETTI et al, 2009; SALGADO- BORGES et al, 2012; FERRARA et al, 2014) analisaram a ceratometria sem avaliação da asfericidade, pois eram baseados na terceira geração do nomograma. Em todos eles houve redução significativa da ceratometria com melhora da acuidade visual.

Não há dúvidas de que a técnica de implante de anel de Ferrara seja segura e eficaz, com regularização corneal significativa. Porém existem casos de pacientes em que os resultados pós-operatórios do implante do anel não são tão satisfatórios como o esperado. Como descrito na revisão da literatura, vários nomogramas para o implante do anel de Ferrara têm sido desenvolvidos. Bons resultados têm sido descritos com a utilização de todos, porém há casos com reduções ceratométricas e de asfericidade pequenas, não previstas pelo nomograma. Desta forma, existe a necessidade de reajustes para obtenção de resultados mais previsíveis. Trabalhos anteriores (PIÑERO; ALIÓ, 2010) já consideravam a importância da utilização de mais dados pré-operatórios para a seleção do segmento de anel a ser implantado. Também relataram a necessidade de novas pesquisas com o desenvolvimento de modelos matemáticos com o intuito de alcançar resultados mais precisos e melhorar a acurácia do nomograma para o implante do anel intraestromal.

Valdés-Mas et al (2014) desenvolveu modelos matemáticos para predição do astigmatismo em pacientes operados com anel intraestromal numa base de 96 olhos de 74 pacientes. Este trabalho concluiu que os parâmetros mais importantes para predição do astigmatismo foram ceratometria (K1) e a posição do anel, porém relatam a necessidade de novos dados para melhoria e validação dos modelos produzidos.

O experimento proposto nesta dissertação é o primeiro a ser desenvolvido com o intuito de prever asfericidade e ceratometria média no pós-operatório de implante de anel de Ferrara, através da criação de modelos computacionais baseados em aprendizagem de máquina, utilizando dados tomográficos da córnea. Através deste estudo, foi alcançada uma melhora no erro absoluto médio da asfericidade e ceratometria média em relação ao nomograma atual, confirmando que pesquisas com o desenvolvimento de modelos computacionais podem alcançar resultados mais precisos e melhorar a acurácia do nomograma para o implante do anel intraestromal.

Destacando a importância do nomograma atual do anel de Ferrara para pacientes com ceratocone, este trabalho confirma sua boa previsibilidade e consegue uma maior acurácia pós-operatória, podendo auxiliar na escolha do anel a ser implantado.

## 8 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Esta pesquisa concluiu que a criação de modelos computacionais baseados em aprendizagem de máquina com a utilização de dados do Pentacam®, informações do anel implantado e idade do paciente pode contribuir para predição de asfericidade e ceratometria média no pós-operatório de implante de anel de Ferrara. Foi encontrado um menor erro absoluto médio tanto para asfericidade como para ceratometria média com o algoritmo regressão linear, quando comparada com o erro médio absoluto no nomograma atual.

Destacando a importância do nomograma atual do anel de Ferrara para pacientes com ceratocone, este trabalho confirma sua boa previsibilidade e consegue uma maior acurácia pós-operatória, podendo auxiliar na escolha do anel a ser implantado.

Piñero e Alió (2010) e Valdés-Mas et al (2014) afirmam a importância da criação e otimização de modelos matemáticos para melhoria da visão em pacientes com ceratocone no pós operatório de implante de anel intraestromal.

Trabalhos futuros com aprendizagem de máquina utilizando também dados da biomecânica da córnea devem ser considerados. É importante destacar que a metodologia utilizada nesta pesquisa pode também ser utilizada em outra base de dados para auxiliar no implante de outros tipos de anel intraestromal e/ou outros tomógrafos de córnea como o tomógrafo Galilei®.

Este trabalho reforça que a interdisciplinaridade é fundamental para o avanço da prática médica e confirma que a união entre a inteligência artificial e a oftalmologia pode proporcionar grandes benefícios na decisão cirúrgica e, principalmente, na melhoria da qualidade de visão de pacientes com ceratocone.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, R.L.; FINE, M.; GUILLET, E. Long-term changes in corneal endothelium following penetrating keratoplasty, A specular microscopic study. **Ophthalmology**, v.90, p. 676-685, 1983.
- ADLER, F.H. Physiology of the eye: clinical application. **St. Louis C.V. Mosby.**, p. 37-79, 1950.
- ALBERTAZZI, R. Tratamento Del queratocono com segmentos intracorneales. In: **Queratocono. Pautas para su diagnóstico y tratamiento**, ediciones Científicas Argentinas para la Keratoconus Society, p. 205-267, 2010.
- ALIÓ, J.L.; ARTOLA, A.; RUIZ-MORENO, J.M et al. Changes in keratoconic córneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. **Ophthalmology**; v 111, p 747-751, 2004.
- AMBROSIO Jr, R.; CHALITA, M.R.; VIEIRA NETTO, M.; et al. Wavefront e topografia, tomografia e biomecânica da córnea. 2 ed, cultura médica, p. 110-111, p. 172-176, 2013.
- AMBROSIO, Jr. The Pentacam: An Impressive Technology for Anterior Segment Tomography. **Supplement to cataract & refractive surgery today/europe February**, 2011.
- ANWAR M, TEICHMANN KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. **J Cataract Refract Surg**, v.28, n.3, p. 398-403. Comment in: **J Cataract Refract Surg**, v.28, n.12, p.2067, 2002.
- ARNAL, E et al. Oxidative stress in keratoconus? **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.52, n 12, p. 8592-8597, 2011.
- BARRAQUER, J.L. Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. **IntOphthalmolClin**; vol 6, n.1, p. 53-78, 1966.
- BRIERLY, S.C.;IZQUIERDO, L.; MANNIS, M.J. Penetrating keratoplasty for keratoconus. **Cornea**, v.19, n.3, p.329-332, 2000.
- CAMILO, C O; SILVA, J C Mineração de Dados: Conceitos, Tarefas, Métodos e Ferramentas. Relatório Técnico. Instituto de Informática. Universidade Federal de Goiás. 2009.
- CARLSON, A. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. **Cornea**, v.29, n 2, p. 245, 2010.
- CARVALHO, L.A. Conceitos Básicos da Topografia de córnea com disco de Plácido. In: AMBROSIO, R. Jr. et al. **Wavefront e Topografia, Tomografia e Biomecânica da córnea**. 2ed. Cultura médica, p. 9, 2012.

- CHAN, S.M.; KHAN, H.N. Reversibility and exchangeability of intrastromal corneal ring segments. **J Cataract Refract Surg**; v 28: p. 676-681, 2002.
- COLIN, J et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings. **J cataract refract surg**, v. 26, p.1117-1122, 2000.
- CUNHA, M.C.; HOFLING-LIMA, A.L. Ceratocone: estudo comparativo entre pacientes adaptados com lentes de contato e pacientes com indicação de transplante de córnea. **Rev. Bras. Oftalmol**, v.56, n.7, p.495-511, 1997.
- DUA, H et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). **Ophthalmology**, v.120, n.9, p.1778-1785, 2013.
- DUDAKOVA, L et al. Changes in lysyl oxidase(LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. **Exp Eye Res**, v.104, p.74-81, 2012.
- DUKE-ELDER, S.; LEIGH, A.G. System of ophthalmology. In: Diseases of the outer eye. London: Henry Kimptom, v.8, p. 964-976, 1965.
- FACELI, K. et al. Inteligência Artificial: Uma abordagem de Aprendizagem de Máquina. Rio de Janeiro: LTC, 2011.
- FERRARA, G., TORQUETTI L.; FERRARA P.; LLOVES J: Intrastromal corneal ring segments: visual outcomes from a large case series. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, p.1-8, 2011.
- FERRARA, P., TORQUETTI L. Corneal endothelial profile after Ferrara ring implantation changes after implantation. **Journal of emmetropia**, v 1, p.29-32, 2010.
- FERRARA, P., TORQUETTI L. Ferrara ring. An overview. **Cataract refract surg today Eur**, p.27-30, 2009.
- FERRARA, P., TORQUETTI L. Ferrara ring. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. **Cataract refract surg** , v 35, p.1604-1608, 2009.
- FERRARA, P.; FERRARA, G.; TORQUETTI, L. Implante de segmento de anel corneano. In: AMBRÓSIO Jr.; CREMA, A. **Tratado Brasileiro de Catarata e cirurgia refrativa**; 1 ed, cultura médica, p 559-62, 2014.
- FERRARA, P.; TORQUETTI, L. New technique of deep anterior lamellar keratoplasty. **Journal of emmetropia**, v 2, p.79-83, 2011.
- FERRARA, P.; TORQUETTI, L. The new Ferrara ring nomogram: The importance of corneal asphericity in ring selection. **Vision Pan-America**, p 92-5, septiembre 2010.
- FERRARA, P.; TORQUETTI, P. Ferrara ring. **Textbook on keratoconus: new insights**, chapter 16, p. 163-174, 2011.

GRAYSON, M.; KEATES, R.H. **Manual of diseases of the cornea**. Boston, Little Brown ed., 1969.

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.

HOLLAND, E.J.; WILLS, R.M.; KRACHMER, J.H. Corneal thickness in keratocyclops. **Invest. Ophthalmol.** P.730-735, 1992.

HOLLAND, E.J.; WILLS, R.M.; KRACHMER, J.H. Corneal thickness in keratoconus. **Invest Ophthalmol**, v.27, p.66-69, 1986.

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.; BARRON, B.A; MCDONALD, M.B.;KAUFMAN, S.C. Structure and function of the cornea. In: **The cornea**. 2ed. Boston:Butterworth-Heinemann, p.3-12, 2000.

KIRKNESS, C.M.; FICKER , L.A.; STEELE, A.D.; RICE, N.S. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. **Eye**, v.4, p. 673-688, 1990.

KLYCE, S.D.; BEUERMAN, R.W. Structure and function of the cornea. In: KAUFMAN, H.E, Barronid A, McDonald MB, Waltman SR. **The cornea**. New York, Chuchill Livingstone, p.3-48, 1988.

KRUMEICH, J.H.; DANIEL, J.; KNULLE, A. Live-epikeratophakia for keratoconus. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, New York, v.24, n.1, p. 267-281, 1992.

KWITKO, S.; SEVERO, N.S. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. **J Cataract RefractSurg**; v 30, p 812-820, 2004.

KWOK, Tin-Yau; YEUNG, Dit-Yan. Constructive Algorithms for Structure Learning in Feedforward Neural Networks for Regression Problems. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS*, VOL. 8, NO. 3, MAY 1997.

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.



LEIBOWITZ, H.M.; MORELLO Jr.; S. Keratoconus and noninflammatory thinning disorders. In: LEIBOWITZ, h.m.; WARING III, G.O. **Corneal disorders: clinical diagnosis and management**. 2.ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, cap.12, p.349-374, 1998.

LIM, L.; PESUDOV, K.; COSTER, D.J. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. **Ophthalmology**, v. 107, n. 6, p. 1125-1131, 2000.

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.

LYRA, J. M. de A. G.. **Utilização da radiofrequência para o tratamento do ceratocone**. 2006. 169 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2006.

MAGUIRE, L.J.; MEYER, R. Ectatic corneal degenerations. In: KAUFMAN, H.; BARRON, B.; McDONNELL, M.; WALTMAN, S. **The cornea**, New York, Churchill Livingstone, p.485-510, 1988.

MARTINS, A. C. O.; OLIVEIRA, T. D. P. **Topografia da córnea - Instrumentação Optoelectrónica**. 2011. Dissertação (Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica) – Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Portugal, 2011.

MAURICE, D. The cornea and sclera. In: DAVSON, H. **The Eye**. Orlando: Academic Press, 1984. p.1-158.

MICROSOFT. Azure. Disponível em :  
<<https://msdn.microsoft.com/library/azure/dn905978.aspx>> acessado em: 03 out 2015.

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

NEJAD, T.M.; FOSTER, C.; GONDAL, D. Finite element modelling of cornea mechanics: a review. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v.77, n.1, p.60-65, 2014.

OLIVEIRA, C.; MOREIRA, H et al. Análise de nova técnica para o implante do anel de Ferrara no ceratocone. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 3, p.509-516, 2004.

OPHTHALMOLOGY MANAGEMENT. Applying Anterior Segment Imaging in Practice. Disponível em:  
<<http://www.ophtalmologymanagement.com/articleviewer.aspx?articleID=101889>> Acessado em: 15 set. 2015.

PIÑERO, D.; ALIO, J. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease- a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**; v 38, p 154-167, 2010.

- PIÑERO, D.P et al. Characterization of corneal structure in keratoconus. **Journal of Cataract & Refractive Surgery.**, v.38, Issue 12, p.2167–2183, 2012.
- PIÑERO, D.P et al. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v.36, Issue 5, p.814-825, 2010.
- RAPIDMINER. RapidMiner. [United States], 2013. Disponível em: <[http://docs.rapidminer.com/studio/operators/modeling/classification\\_and\\_regression/function\\_fitting/linear\\_regression.html](http://docs.rapidminer.com/studio/operators/modeling/classification_and_regression/function_fitting/linear_regression.html)>. Acessado em: 01 set. 2015.
- REZENDE, S. O. Sistemas Inteligentes: fundamentos e aplicações. Barueri: Manole, 2005.
- 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.
- RUCKHOFER, J.; STOIBER, J.; ALZNER, E.; GRABNER, G. One year results of European multicenter study of intrastromal corneal ring segments. Part 1: refractive outcomes; the Multicenter European Corneal Correction Assessment Study Group. **J Cataract RefractSurg**; v 27, p. 277–286, 2001.
- RUSSELL, S. J. NORVIG, P. Inteligência Artificial. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Tradução de: PubliCare Consultoria.
- SALGADO-BORGES, J.M et al. Refractive, tomographic and biomechanical outcomes after implantation of Ferrara ICRS in keratoconus patients. **Int J keratoco Ectatic Corneal Dis**, v.1, p. 16-21, 2012.
- SCHOR, P. Ceratocone. **Arq. Bras. Ophthalmol.**, v.61, n.2, p.235-237, 1998.
- SIGANOS, C.S.; KYMIONIS, G.D.; KARTAKIS, N. et al. Management of keratoconus with Intacs. **Am J Ophthalmol**; v 135, p. 64-70, 2003.
- SIGANOS, D et al. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. **J cataract refract surg**, v. 28, p.1947-1951, 2002.
- SIGANOS, D.; FERRARA, P.; CHATZINIKOLAS, K.; BESSIS, N.; PAPASTERGIOU, G. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. **J Cataract RefractSurg**; v 28, p. 1947-1951, 2002.
- SILBIGER, J.S.; CONHEN, E.J.; LAIBSON, P.R. The rate of visual recovery after penetrating keratoplasty for keratoconus. **CLAO J.**, v.22, p.226-269, 1996.
- SINJAB, M. M. **Quick Guide to the Management of Keratoconus: a systematic step-by-step approach**. XV, 151 p. 201, 2012.

SORKIN, N; VARSSANO, D. Corneal collagen crosslinking: A systematic review. **Ophthalmologica**; v 232, n 1, p 10-27, 2014.

SPENCER, W.H. **Cornea**. In: Ophthalmic pathology: atlas and textbook. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 229-388, 1985.

TATIBANA; KAETSU. Seja bem vindo a home page de redes neurais .  
Disponível em : <http://www.din.uem.br/ia/neurais/>. Acessado em 19 de outubro de 2015.

TORQUETTI et al. Intrastromal corneal rings segments implantation in patients with keratoconus: 10-year follow up. **J Refract Surg**; v 30, n.1, p 22-26, 2014.

TORQUETTI, L.; BERBEL, R.; FERRARA.; P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**. v.35, p.1768-1773, 2009.

TORQUETTI, L.; FERRARA. P. Corneal Asphericity Changes after Implantation of Intrastromal Corneal Ring Segments in Keratoconus. **J Emmetropia**; v 1, p 178-181, 2010.

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.

VALDÉS-MAS et al. Machine Learning for predicting astigmatism in patients with keratoconus after intracorneal ring implantation. Biomedical and Health Informatics (BHI). **IEEE-EMBS International Conference. Valencia**, 2014.

WARING III, G.O. Corneal structure and pathophysiology. In: LEIBOWITZ HM. **Corneal disorders: clinical diagnosis and managements**. Philadelphia, WB. Saunders, p. 3-25, 1984.

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