

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

Pedro Barreto Dantas

**Utilização da aprendizagem de máquina e seleção  
de atributos para o diagnóstico de ceratocone a  
partir de parâmetros biomecânicos da córnea**

Maceió - AL

2017

PEDRO BARRETO DANTAS

**Utilização da aprendizagem de máquina e seleção de atributos para o diagnóstico de ceratocone a partir de parâmetros biomecânicos da córnea**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional do Conhecimento do Instituto de Computação da Universidade Federal de Alagoas.

Orientador: Prof. Dr. Aydano  
Pamponet Machado

Orientador: Prof. Dr. João Marcelo  
Lyra

Maceió - AL  
2017

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

D192u Dantas, Pedro Barreto.

Utilização da aprendizagem de máquina e seleção de atributos para o diagnóstico de ceratocone a partir de parâmetros biomecânicos da córnea / Pedro Barreto Dantas. – 2017.

64 f. : il.

Orientador: Aydano Pamponet Machado.

Coorientador: João Marcelo 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, 2017.

Bibliografia: f. 60-64.

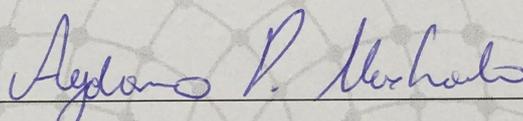
1. Inteligência artificial – Aplicações médicas. 2. Aprendizagem de máquina. 3. Doenças da córnea – Diagnóstico por imagem. 4. Ceratocone – Diagnóstico por imagem. I. Título.

CDU: 004.891.3:617.7



Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de Pedro Barreto Dantas, intitulada: “Utilização da aprendizagem de máquina e seleção de atributos para o diagnóstico de ceratocone a partir de parâmetros biomecânicos da córnea”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas, em 16 de junho de 2017, às 09h30min, no mini auditório do Instituto de Computação da Ufal.

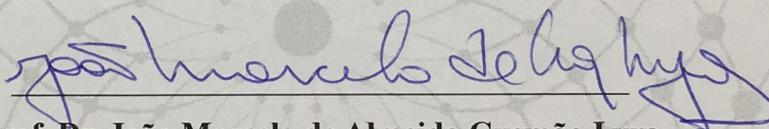
**COMISSÃO JULGADORA**



**Prof. Dr. Aydano Pamponet Machado**

Ufal – Instituto de Computação

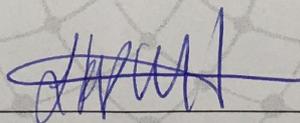
Orientador



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

Uncisal – Centro de Ciências da Saúde

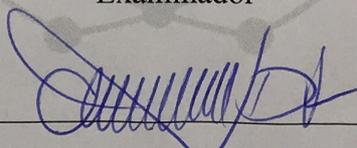
Orientador



**Prof. Dr. Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho**

Ufal – Faculdade de Medicina

Examinador



**Prof. Dr. Alberto Diniz Filho**

UFMG – Hospital das Clínicas

Examinador

Maceió, junho de 2017.

*Dedico este trabalho*

*À minha esposa Maria Eduarda, pela fé inabalável em mim, me fazendo acreditar ser capaz de fazer tudo que fiz, faço, e vou fazer, me dando forças todos os dias. Agradeço seu brilho, seu apoio, sua companhia e honestidade. Te amo.*

*À minha família, meus pais, meu irmão e minha cunhada, meus tios, meus avós, tia-avó, todos, pelo apoio constante que me deram durante toda a minha vida e minha formação.*

*À minha segunda família, meus sogros, minhas cunhadas, meu outro par de avós, pelo carinho diário, me adotando como filho/irmão/neto de forma verdadeira.*

*Aos meus amigos, pelo estímulo e apoio diários, especialmente Matheus e Guilherme.*

*Aos meus orientadores, Prof. Dr. João Marcelo e Prof. Dr. Aydano Pamponet pela orientação e pela paciência.*

*Ao Brain Cornea, especialmente a Edileuza Leão, pelo apoio indispensável.*

*Aos pacientes, razão do estudo diário e da felicidade em conquistar algo a mais.*

*Muito obrigado.*

*"O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de  
seus próprios sonhos."*

***Eleanor Roosevelt (1884-1962)***

## RESUMO

O presente estudo objetiva estudar a grande lacuna que ainda existe no diagnóstico precoce do ceratocone, uma vez que essa é uma doença com importantes repercussões na vida do paciente. Utilizamos a avaliação biomecânica do Corvis ST, onde são avaliados seis gráficos, e suas propriedades submetidas à avaliação a inteligência artificial, por meio da aprendizagem de máquina e seleção de atributos, a fim de criar um classificador que possa ajudar no diagnóstico. Utilizamos base de dados com 382 olhos normais e 192 olhos com ceratocone graus I ou II, todos avaliados por um único médico colaborador do estudo (R.A.J.) em uma clínica do Rio de Janeiro. Utilizamos o algoritmo Support Vector Machine associado a Backward Elimination, e conseguimos um resultado de área abaixo da curva ROC de 0.933, configurando um bom classificador.

**Palavras-chaves:** ceratocone, cornea, refrativa, inteligência artificial, aprendizagem de máquina, oftalmologia

# ABSTRACT

The present study aims to study the great gap that still exists in the early diagnosis of keratoconus, since this is a disease with important repercussions in the life of the patient. We used the biomechanical evaluation of Corvis ST, where six graphs were evaluated, and their properties submitted to the analysis of artificial intelligence, through machine learning and selection of attributes, in order to create a classifier that can help achieve the diagnosis. We used a database of 382 normal eyes and 192 eyes with keratoconus grades I or II, all evaluated by a single study collaborator (R.A.J.) at a clinic in Rio de Janeiro. We used the Support Vector Machine algorithm associated with Backward Elimination, and we obtained an area result below the ROC curve of 0.933, setting up a good classifier.

**Key-words:** keratoconus, cornea, refractive, artificial intelligence, machine learning, ophthalmology

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia do Olho . . . . .	13
Figura 2 – Histologia da Córnea . . . . .	15
Figura 3 – Ametropias . . . . .	15
Figura 4 – Ablação corneana para Miopia . . . . .	17
Figura 5 – Córnea normal e Córnea ectásica . . . . .	19
Figura 6 – Topógrafo de córnea . . . . .	20
Figura 7 – Exame de topografia corneana . . . . .	21
Figura 8 – Exame de tomografia corneana . . . . .	22
Figura 9 – Exame do ORA . . . . .	23
Figura 10 – Exame do Corvis ST . . . . .	24
Figura 11 – Detecção das superfícies anterior e posterior da córnea . . . . .	25
Figura 12 – Amplitude de deformação - Córnea normal . . . . .	26
Figura 13 – Deformation Amplitude - Ceratocone grau I e IV . . . . .	26
Figura 14 – Comprimento da aplanção - Córnea normal . . . . .	27
Figura 15 – Comprimento da aplanção - Ceratocone grau I . . . . .	27
Figura 16 – Comprimento da aplanção - Variações em ceratocones grau IV . . . . .	28
Figura 17 – Velocidade corneana - Córnea normal . . . . .	28
Figura 18 – Velocidade corneana - Ceratocone grau I e IV . . . . .	29
Figura 19 – Comprimento da deflexão - Córnea normal . . . . .	29
Figura 20 – Comprimento da deflexão - Ceratocone graus I e IV . . . . .	30
Figura 21 – Raio da concavidade - Córnea normal . . . . .	30
Figura 22 – Raio da concavidade - Ceratocone grau IV . . . . .	31
Figura 23 – Área da deflexão - Córnea normal . . . . .	31
Figura 24 – Área da deflexão - Ceratocone . . . . .	32
Figura 25 – Separação multidimensional entre duas classes utilizando algoritmo SVM . . . . .	35
Figura 26 – Estrutura neuronal e da RNA - A Neurônio ; B Unidade lógica ; C Conexão interneuronal ; D MLP . . . . .	36
Figura 27 – Exemplo de árvore de decisão . . . . .	37
Figura 28 – Regressão linear . . . . .	38

Figura 29 – Regressão logística . . . . .	39
Figura 30 – Maldição da dimensionalidade: o desempenho de um clas- sificador tende a degradar-se a partir de um determinado número de atributos, mesmo que úteis . . . . .	39
Figura 31 – Receiver operating characteristics curve - Cuva ROC . . . . .	49
Figura 32 – Ocular Response Analyzer . . . . .	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Krumeich . . . . .	19
Tabela 2 – Matriz de confusão - Sensibilidade - Especificidade . . . . .	49
Tabela 3 – Melhores resultados de cada algoritmo de aprendizagem de máquina . . . . .	54

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM	Aprendizagem de máquina;
AUC	Area under the curve;
Corvis ST	Corneal Visualization Scheimpflug Technology;
D	Dioptria;
IA	Inteligência Artificial;
MLP	Multilayer Perceptron;
ORA	Ocular Response Analyzer;
PIO	Pressão intraocular;
RBF	Radial Basis Function;
RNA	Rede Neural Artificial;
ROC	Receiver Operating Characteristics;
SVM	Support Vector Machine;

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>O Olho Humano</b>	<b>13</b>
1.1.1	Córnea	14
1.1.2	Ametropias	14
1.1.3	Biomecânica da Córnea	16
<b>1.2</b>	<b>A Cirurgia Refrativa</b>	<b>16</b>
<b>1.3</b>	<b>Ceratocone</b>	<b>18</b>
1.3.1	Classificação do ceratocone	18
1.3.2	Diagnóstico do Ceratocone	19
<b>1.4</b>	<b>Corneal Visualization Scheimpflug Technology (Corvis ST)</b>	<b>23</b>
1.4.1	Principais Gráficos do Corvis ST	25
1.4.1.1	Amplitude de deformação	25
1.4.1.2	Comprimento da aplanção	25
1.4.1.3	Velocidade corneana	28
1.4.1.4	Comprimento da deflexão	29
1.4.1.5	Raio da concavidade	30
1.4.1.6	Área da deflexão	31
<b>1.5</b>	<b>Aprendizagem de Máquina (AM)</b>	<b>32</b>
1.5.1	Algoritmos de Aprendizagem de Máquina	34
1.5.1.1	Support Vector Machine (SVM)	34
1.5.1.2	Redes Neurais (RBF e MLP)	34
1.5.1.3	Árvore de Decisão	37
1.5.1.4	Regressão Linear	37
1.5.1.5	Regressão Logística	38
1.5.2	Seleção Automática de Atributos	39
<b>2</b>	<b>OBJETIVO DO ESTUDO</b>	<b>42</b>
<b>2.1</b>	<b>Considerações</b>	<b>42</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b>	<b>43</b>
<b>3.1</b>	<b>Local do Estudo</b>	<b>43</b>

<b>3.2</b>	<b><i>Tipo de Estudo</i></b> . . . . .	<b>43</b>
<b>3.3</b>	<b><i>Seleção de Candidados</i></b> . . . . .	<b>43</b>
3.3.1	<i>Critérios de Inclusão</i> . . . . .	43
3.3.2	<i>Critérios de Exclusão</i> . . . . .	43
3.3.3	<i>Amostra</i> . . . . .	44
<b>3.4</b>	<b><i>Coleta dos Dados</i></b> . . . . .	<b>44</b>
<b>3.5</b>	<b><i>Análise dos Gráficos</i></b> . . . . .	<b>45</b>
3.5.1	<i>Amplitude de deformação</i> . . . . .	45
3.5.2	<i>Comprimento de aplanção</i> . . . . .	45
3.5.3	<i>Velocidade corneana</i> . . . . .	46
3.5.4	<i>Comprimento da deflexão</i> . . . . .	46
3.5.5	<i>Raio da concavidade</i> . . . . .	46
3.5.6	<i>Área da deflexão</i> . . . . .	47
<b>3.6</b>	<b><i>Construção dos modelos preditivos</i></b> . . . . .	<b>47</b>
<b>3.7</b>	<b><i>Avaliação dos Resultados</i></b> . . . . .	<b>48</b>
<b>4</b>	<b><i>RESULTADOS</i></b> . . . . .	<b>50</b>
<b>4.1</b>	<b><i>SVM</i></b> . . . . .	<b>50</b>
<b>4.2</b>	<b><i>MLP</i></b> . . . . .	<b>51</b>
<b>4.3</b>	<b><i>RBF</i></b> . . . . .	<b>51</b>
<b>4.4</b>	<b><i>Árvore de Decisão</i></b> . . . . .	<b>52</b>
<b>4.5</b>	<b><i>Regressão Linear</i></b> . . . . .	<b>52</b>
<b>4.6</b>	<b><i>Regressão Logística</i></b> . . . . .	<b>53</b>
<b>4.7</b>	<b><i>Resumo dos melhores resultados</i></b> . . . . .	<b>54</b>
<b>5</b>	<b><i>DISCUSSÃO</i></b> . . . . .	<b>55</b>
<b>6</b>	<b><i>CONCLUSÃO</i></b> . . . . .	<b>59</b>
	<b><i>Referências</i></b> . . . . .	<b>60</b>

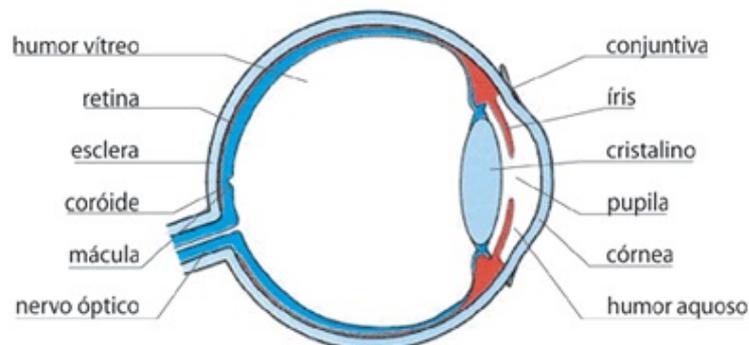
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 O OLHO HUMANO

O olho é órgão responsável pela percepção luminosa, sua transformação em estímulos elétricos, e sua condução ao nervo óptico, que, por fim, levará o estímulo ao córtex cerebral para processamento.

Para fazê-lo, o revestimento interno da porção posterior do olho é feito pela retina, um tecido com células fotorreceptoras e neurônios, capazes de iniciar o estímulo nervoso. Dentre as regiões da retina, existe uma área chamada mácula, onde a concentração de fotorreceptores mais nobres é significativamente maior, devendo o sistema de lentes convergentes do olho focar os raios luminosos nesse ponto, para uma melhor qualidade de visão (Figura 1) (ROCHON-DUVIGNEAUD, 1907).

Figura 1 – Anatomia do Olho



Fonte: <http://www.sofisica.com.br/conteudos/Otica/Instrumentosoticos/imagens/olho.gif>

A focalização correta dos raios luminosos na mácula é possível devido à natureza refrativa das estruturas oculares, onde a refração é um conceito físico que denota a mudança na direção e na velocidade do raio luminoso, e sua intensidade é medida em dioptrias (D) (SCHNEIDEMAN, 1919). A principal estrutura refrativa do olho humano é a córnea.

### 1.1.1 Córnea

A córnea é a estrutura mais anterior do olho humano, sendo a primeira barreira contra infecções e danos estruturais. Seu formato é proladado, sendo mais plana na periferia e mais curva na região central (DELMONTE, 2011).

É a principal estrutura refrativa, com 43,5D em média, correspondendo a dois terços do poder total, sendo de fundamental importância para uma boa qualidade de visão.

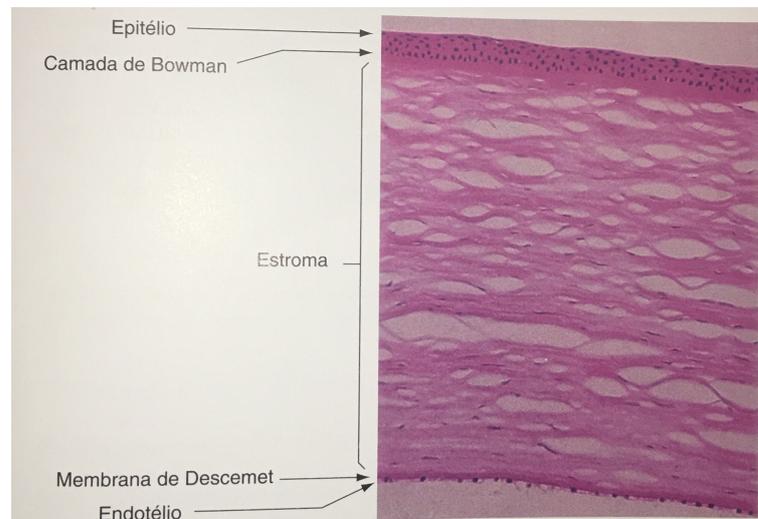
É formada por cinco camadas (Figura 2), sendo elas:

- Epitélio: estrutura onde há intensa ligação celular, funcionando como barreira, onde existe a interação com o filme lacrimal, fato esse fundamental para a função refrativa da córnea (UBELS et al., 1995);
- Camada de Bowman: membrana rica em colágeno, com função de sustentação do epitélio;
- Estroma: estrutura composta por células especializadas em sustentação e colágeno. É responsável pela integridade estrutural e compreende aproximadamente 90% da espessura da córnea. Diferentemente de outras estruturas colagenosas do corpo, as fibras colágenas estromais tem um diâmetro menor que o comprimento de onda da luz, e sua estruturação permite a transparência corneana (RADNER et al., 1998; CONRAD; FUNDERBURGH, 1992; MEEK, 2003). A região com maior densidade de fibras colágenas é o estroma anterior (MULLER, 2001);
- Membrana de Descemet: estrutura que dá sustentação ao endotélio;
- Endotélio: monocamada celular que atua na regulação do grau de hidratação do estroma.

### 1.1.2 Ametropias

A falha em um foco correto na mácula, seja por uma hipo ou hiperfunção refrativa do olho, alterações no tamanho do olho, ou irregularidades nas superfícies refrativas, gera as ametropias (conhecidas popularmente

Figura 2 – Histologia da Córnea



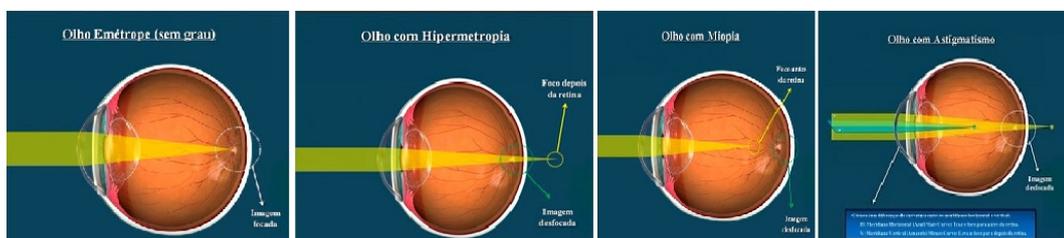
Fonte: American Academy of Ophtalmology 2011, volume 8, página 7

como "grau"), Hipermetropia<sup>1</sup>, Miopia<sup>2</sup> e Astigmatismo<sup>3</sup>, que causam baixa importante da qualidade visual (Figura 3).

Segundo Stenström (1946), em estudo na Suécia, 29% da população tinha miopia baixa (<2D), 7% apresentava miopia moderada (2-6D), 2,5% miopia elevada (>6D). A grande parte da população era emétrepe ou hipermétrepe de até 2D.

A prevalência da hipermetropia, no entanto, deve ser ainda maior, uma vez que ela, quando baixa, é compensada por ação acomodativa do olho, e não se manifesta clinicamente (ROSENFELD, 1998).

Figura 3 – Ametropias



Fonte: <http://hospitaldeolhossantaluzia.com/wp-content/uploads/2015/08/doencas.png>

As ametropias forçam a necessidade de uma correção visual, para a

<sup>1</sup> Hipermetropia: Foco luminoso depois da retina

<sup>2</sup> Miopia: Foco luminoso antes da retina

<sup>3</sup> Astigmatismo: Espalhamento do ponto luminoso em uma região desfocada

melhor visão, por meio de lentes corretivas, sejam elas óculos ou lentes de contato, fato esse muitas vezes desconfortável para algumas pessoas.

Como alternativa, existem os procedimentos cirúrgicos refrativos, especialmente a cirurgia refrativa corneana à laser. Para tanto, a resistência corneana deve ser avaliada, por meio da sua biomecânica.

### 1.1.3 Biomecânica da Córnea

A córnea possui propriedades viscoelásticas. A viscosidade é a tendência de um material a resistir ao movimento, sendo que quanto maior a viscosidade, mais lentamente se dá a resposta a uma força aplicada. Em um material elástico, quando uma força aplicada é removida, o material volta ao seu formato original (BROWN, 2006).

Em córneas normais, a resistência aumenta com a idade, secundário ao processo de *crosslinking* das fibras colágenas, que consiste no processo de novas ligações moleculares entre as fibrilas de colágeno, estimuladas pela radiação da luz solar e pela ação de enzimas, principalmente a transglutaminase e a lysyl oxidase (O'BRART, 2014).

A perda do equilíbrio biomecânico da córnea, secundária a algumas doenças como o ceratocone, resulta em uma desestruturação e perda da qualidade da função refrativa.

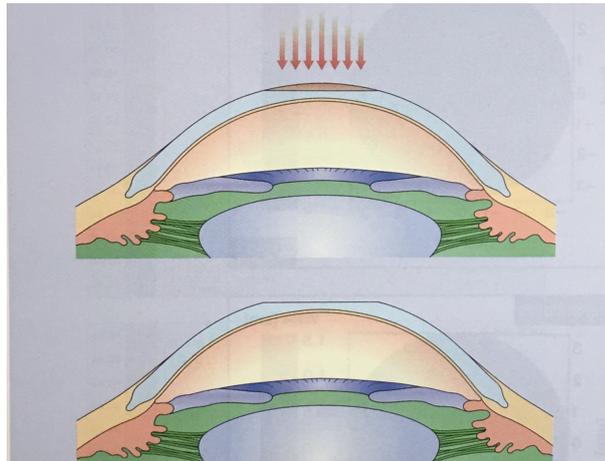
## 1.2 A CIRURGIA REFRATIVA

A cirurgia refrativa corneana é um procedimento realizado com ajuda de um laser no intuito de modificar a face anterior da córnea (BURATTO; RAMA, 1992). O objetivo da técnica é modificar o seu formato por meio da retirada de tecido, alterando, assim, o seu poder refrativo, da seguinte forma (MANCHE et al., 1998; SAKIMOTO; ROSENBLATT; AZAR, 2006):

- A correção da miopia torna a córnea mais plana [Figura 4] diminuindo o seu poder refrativo, afastando o foco mais posteriormente em direção à mácula;

- A correção da hipermetropia torna a córnea mais curva aumenta o seu poder refrativo, aproximando o foco mais anteriormente em direção à mácula;
- A correção do astigmatismo é realizada por uma regularização da superfície corneana, tornando-a mais simétrica.

Figura 4 – Ablação corneana para Miopia



Fonte: Yanoff & Duker Oftalmologia - 3a edição - Página 112

Nas técnicas mais utilizadas (PRK<sup>4</sup> e LASIK<sup>5</sup>), a retirada tecidual é dada no estroma anterior, região biomecanicamente mais nobre. A técnica que aborda o estroma posterior (SMILE<sup>6</sup>) também fragiliza a biomecânica (AGCA et al., 2014). Dessa forma, por melhor que sejam os resultados da cirurgia refrativa, infelizmente ela não é indicada para todas as pessoas, sendo uma das suas maiores contraindicações o ceratocone, seja em sua forma já estabelecida, ou uma suspeita, uma vez que a doença altera a microestrutura corneana, fragilizando suas propriedades biomecânicas (RABINOWITZ, 1998; DUPPS; WILSON, 2006).

<sup>4</sup> PRK: Photorefractive Keratectomy

<sup>5</sup> LASIK: Laser-Assisted in Situ Keratomileusis

<sup>6</sup> SMILE: Small Incision Lenticule Extraction

## 1.3 CERATOCONE

O ceratocone é uma doença classificada dentro do grupo das ectasias<sup>7</sup> corneanas. Trata-se de uma distrofia<sup>8</sup> primária, não inflamatória, capaz de gerar a perda e compactação gradual das fibrilas de colágeno, com diminuição no número de lamelas, desencadeando um afinamento progressivo e protrução cônica da córnea (Figura 5) (RABINOWITZ, 1998). Como consequência, tem-se uma indução de astigmatismo irregular, miopia, além de aberrações visuais de baixa a alta ordem, com consequente redução da acuidade e qualidade visual (FERRARA; TORQUETTI, 2009; MOREIRA, 2002; ERTAN, 2007).

Essa redução na qualidade de visão afeta não apenas o indivíduo, mas também a sociedade e o mercado de trabalho, como mostrado no estudo *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus* (CLEK), onde 1,4% dos pacientes mudaram de emprego, 2,1% se aposentaram, e 11,5% foram demitidos (ZADNIK et al., 1998).

Sua maior incidência é na segunda década de vida, mais especificamente entre 12 e 17 anos, diminuindo com a idade especialmente pelo processo natural de *crosslinking* corneano, e sua prevalência na população geral é de 54,5 casos para cada 100.000 habitantes (KENNEDY, 1986), podendo ser ainda maior, como mostra Godefrooij et al. (2017) no seu trabalho que avaliou 4,4 milhões de pacientes na Holanda, chegando a uma prevalência de 265 casos em 100.000 habitantes, com 60,6% dos pacientes sendo homens.

Dessa forma, se faz necessária uma correta avaliação pré-operatória, a fim de identificar a mínima possibilidade da existência do ceratocone, e evitar uma grave complicação secundária a um processo eletivo, como é a cirurgia refrativa.

### 1.3.1 Classificação do ceratocone

O ceratocone, por ser uma doença progressiva, pode ser classificado segundo a severidade do quadro apresentado pelo paciente. A classificação

<sup>7</sup> Ectasia: Do grego *éktasis*. Dilatação, alongamento

<sup>8</sup> Distrofia: Desenvolvimento incompleto ou anormal ; Degeneração

Figura 5 – Córnea normal e Córnea ectásica



Fonte: <https://www.stahlly.com/>

de Krumeich é comumente utilizada para este fim (Tabela 1). Baseando-se na ceratometria<sup>9</sup> média, espessura corneal no ponto mais fino, equivalente esférico refracional (soma do grau esférico, miopia ou hipermetropia, com a metade do astigmatismo) e presença ou ausência de cicatriz corneana central, o ceratocone é classificado em graus de I a IV, sendo o grau IV o mais avançado (KRUMEICH; DANIEL; KNÜLLE, 1998; SINJAB, 2012).

Tabela 1 – Classificação de Krumeich

Graus	Ceratometria média (D)	Espessura corneana ( $\mu\text{m}$ )	Equivalente esférico (D)	Cicatriz corneana
I	< 48	> 500	< -5	Ausente
II	48 a 53	400 a 500	-5 a -8	Ausente
III	54 ou 55	200 a 400	> -8	Ausente
IV	> 55	< 200	Não mensurável	Presente

### 1.3.2 Diagnóstico do Ceratocone

O estudo das propriedades da córnea tem ganhado cada vez mais importância na literatura. O diagnóstico e avaliação das patologias corneanas passam tanto pela análise da sua forma quanto pela sua biomecânica (resistência, elasticidade e viscosidade). Alguns dos fatores intrínsecos que influenciam na avaliação biomecânica são idade, espessura corneana e pressão intraocular (PIO). Os principais exames complementares são:

1. Topografia da córnea: é um método de medida e quantificação da forma e da curvatura da superfície da córnea. O topógrafo consiste

<sup>9</sup> Ceratometria: Curvatura corneana em um certo eixo

em três componentes: um disco de Plácido, formado por múltiplos anéis concêntricos que são projetados na superfície da córnea; uma câmera de vídeo capaz de capturar a imagem refletida desses anéis; um microcomputador com um programa para digitalizar as imagens capturadas resultantes (Figura 6) (MAGUIRE, 1996).

Figura 6 – Topógrafo de córnea



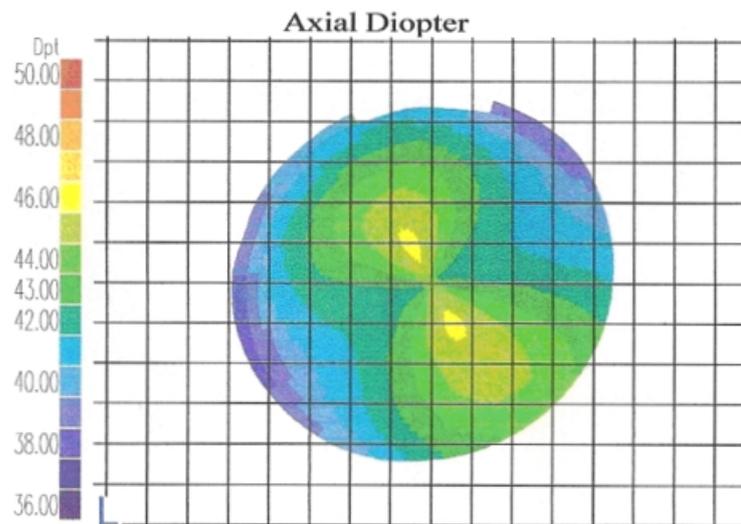
Fonte: <http://www.hospitaloftalmologico.com.br/>

Se o padrão refletido fosse o de anéis circulares e concêntricos, a córnea poderia ser interpretada como regular e simétrica. Se o padrão refletido fosse assimétrico, a conclusão do exame seria de uma superfície irregular.

Uma vez capturada, a imagem digitalizada é posta em pontos individuais ao redor de cada anel. Usando uma matemática aplicada com algoritmos específicos, a cada ponto é atribuído uma posição no espaço. Os dados resultantes são dispostos como o mapa de curvatura da córnea. Os mapas consistem em cores correspondentes ao poder e curvatura da córnea; as cores quentes (vermelho, laranja e amarelo) representam as áreas mais curvas da superfície corneana. As cores frias (azul claro e escuro) representam as áreas mais planas e os tons de verde representam as regiões intermediárias (Figura 7).

Em um estudo prévio, foram utilizados oito índices obtidos através do topógrafo TMS – 1 com sensibilidade de 89% e especificidade de 98% para detecção de ceratocone. Apesar do estudo de mapas topográficos ser um método diagnóstico efetivo, ele ainda é subjetivo na

Figura 7 – Exame de topografia corneana



Fonte: <http://www.paulistavisioncenter.com.br/>

sua interpretação, e sua realização é operador-dependente, podendo as formas precoces da doença não serem detectadas (MAEDA et al., 1994).

2. Tomografia de córnea: é um exame que reproduz imagens do segmento anterior do olho, pelo sistema de vídeo em alta definição *Scheimpflug* rotacional, obtidas através de uma câmera que gira sobre o mesmo eixo em 360 graus.

A tomografia, diferentemente do sistema de discos de Plácido, que só avaliam a curvatura anterior da córnea, é capaz de fazer uma análise de 25 mil pontos de elevação da superfície corneana, sendo possível a análise da curvatura anterior, da espessura corneana, e curvatura posterior, permitindo uma análise tridimensional (Figura 8).

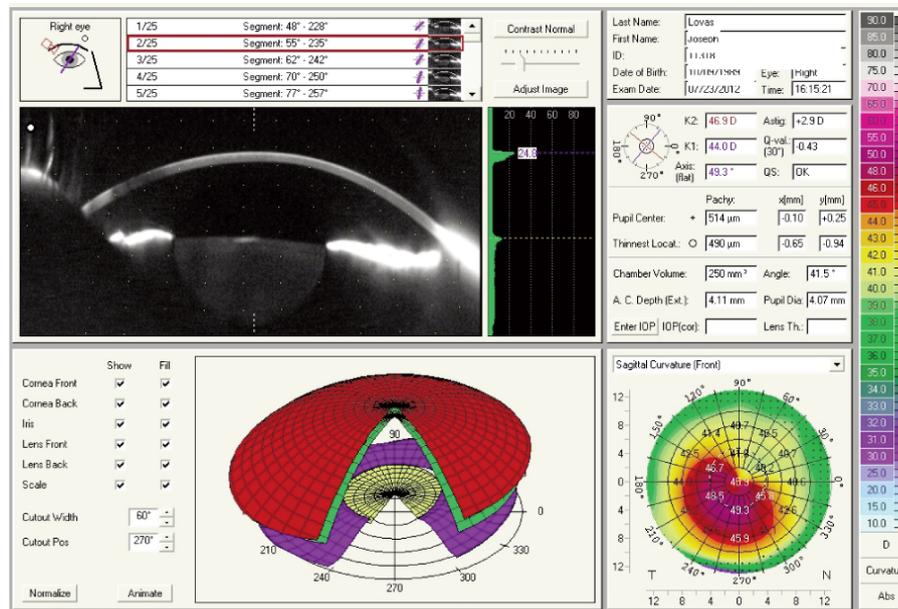
Por melhor que seja a qualidade da imagem gerada, é um método puramente estático que não leva em consideração as propriedades biomecânicas da córnea, como a sua resistência, elasticidade, e viscosidade.

3. Ocular Response Analyser (ORA®<sup>10</sup>): O ORA é um tonômetro<sup>11</sup> de não contato, que gera um processo de aplanção dinâmico da córnea,

<sup>10</sup> ORA - Reichert, Buffalo, New York, USA

<sup>11</sup> Tonômetro: medidor da pressão, no caso, intraocular

Figura 8 – Exame de tomografia corneana



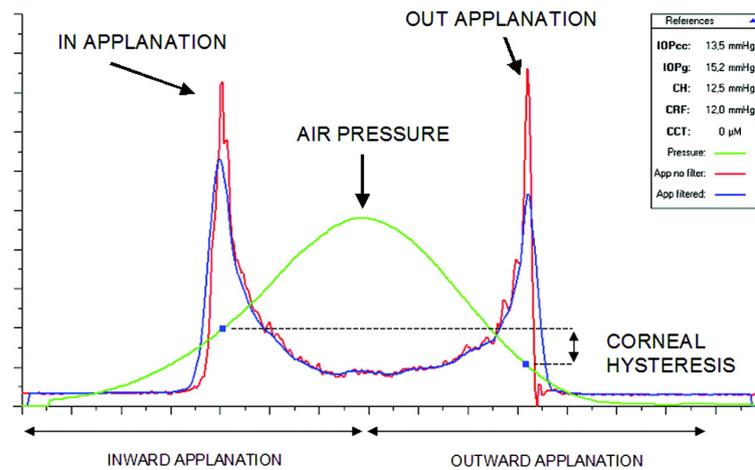
Fonte: <http://http://www.meistereder.com/>

fazendo uso de um jato de ar não padronizado na sua superfície. Este, gera uma força na córnea, fazendo com que esta se mova para dentro, se aplane e se inverta em uma leve concavidade. O pulso de ar regride em milissegundos após a aplanção. A córnea, então, começa a retornar para a sua posição habitual (SHIN et al., 2010).

Dessa forma, são gerados gráficos referentes à intensidade crescente e decrescente do impulso de ar, e ao movimento corneano, com ênfase aos momentos de aplanção. A análise destes serve para tentar quantificar propriedades biomecânicas da córnea e determinar a PIO (Figura 9) (LUCCE, 2005).

Apesar da sua importância por ter sido o primeiro aparelho a incluir a biomecânica corneana na sua avaliação, foi demonstrado que existe uma grande interseção entre pacientes com ceratocone e grupo controle, não permitindo uma excelente confiança na sensibilidade e especificidade do exame (FONTES et al., 2010), se tornando necessário o desenvolvimento de novas tecnologias capazes de fazê-lo com segurança.

Figura 9 – Exame do ORA



Fonte: <http://iovs.arvojournals.org/>

## 1.4 CORNEAL VISUALIZATION SCHEIMPFLUG TECHNOLOGY (CORVIS ST)

O Corvis<sup>12</sup> é um tonômetro de não contato que usa um jato de ar padronizado e controlado para gerar uma força na córnea, com pressão máxima de ar constante em todos os exames (VELLARA; PATEL, 2015). É realizado o registro dos 8mm centrais da córnea por meio de uma câmera de alta definição com tecnologia *Scheimpflug*, que é capaz de registrar 140 imagens nos 31 milisegundos do exame.

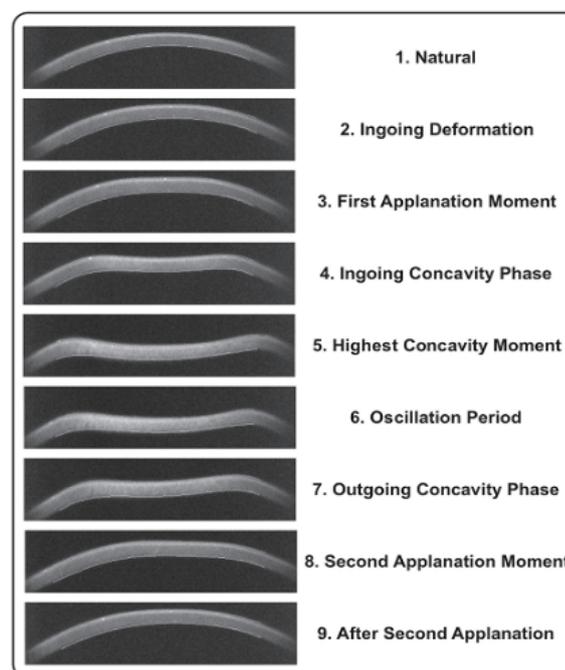
É possível visualizar e analisar não apenas um gráfico numérico do movimento, como no ORA, mas o registro visual da movimentação em si, avaliando cada etapa da deformação da córnea, considerando todos os fatores que influenciam nessa deformação, tais como a PIO, a biomecânica e a espessura corneanas, como podemos ver na figura 10:

1. Início do exame, mostrando o estado da córnea antes do estímulo, além do período de tempo onde existe o começo do estímulo do ar, mas a pouca intensidade ainda não consegue vencer a biomecânica da córnea;
2. A biomecânica natural da córnea não consegue resistir à força crescente a ser aplicada e começa a se deformar;

<sup>12</sup> Corvis ST - Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemanha

3. Primeira aplanção da córnea;
4. Inversão da convexidade corneana;
5. Maior concavidade invertida;
6. Oscilação do formato corneano, devido, basicamente, à resistência do tecido se contrapondo ao estímulo externo;
7. Concavidade invertida iniciando o movimento de retorno;
8. Segunda aplanção corneana;
9. Retorno ao formato original após o estímulo e a resposta biomecânica.

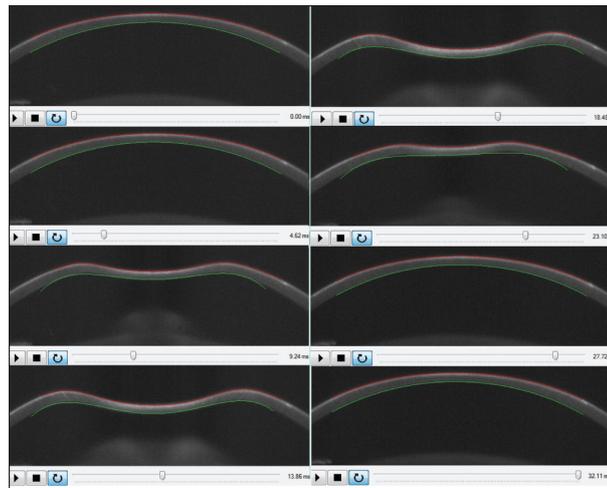
Figura 10 – Exame do Corvis ST



Fonte: AMBROSIO ET AL, 2013

Por meio da detecção de bordas existente no aparelho, como demonstrado na Figura 11 pelos traços vermelho e verde, o software é capaz de estabelecer os limites corneanos e descrever o seu movimento, gerando, assim, alguns gráficos sobre algumas informações específicas, como veremos a seguir.

Figura 11 – Detecção das superfícies anterior e posterior da córnea



Fonte: <http://m1.wyanokecdn.com/>

## 1.4.1 Principais Gráficos do Corvis ST

### 1.4.1.1 Amplitude de deformação

No momento do estímulo corneano pelo fluxo de ar, existem duas reações esperadas. A primeira delas, é o movimento de deformação da córnea no sentido de se inverter sua convexidade. A segunda é um movimento reflexo de toda a cabeça, a fim de se afastar daquele estímulo inesperado.

Percebemos três curvas, como demonstrado na figura 12, todas em um plano cartesiano onde o eixo X refere-se aos 31 milissegundos do exame, e o eixo Y no deslocamento em milímetros.

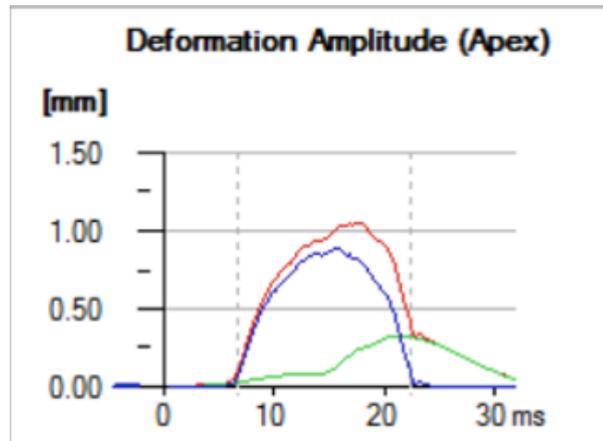
Na curva vermelha vê-se o movimento total que o indivíduo executa, somando-se o movimento unicamente do olho, que é demonstrado na curva azul, e o movimento da cabeça em si, demonstrado na curva verde.

Em uma córnea biomecanicamente fragilizada, esperamos uma resposta ao impulso de ar com menos resistência, com uma deformação maior nesse gráfico, como demonstrado na figura 13.

### 1.4.1.2 Comprimento da aplanção

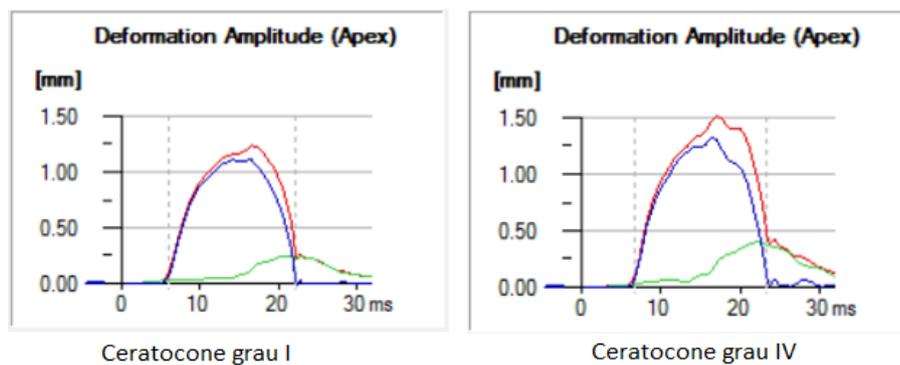
Esse gráfico (Figura 14) mostra o comprimento em milímetros da área plana na córnea, sendo composto por cinco partes:

Figura 12 – Amplitude de deformação - Córnea normal



Fonte: Do autor, 2017

Figura 13 – Deformation Amplitude - Ceratocone grau I e IV

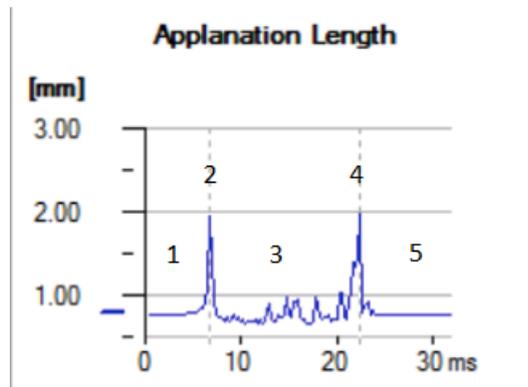


Fonte: Do autor, 2017

1. Início do estímulo, onde a córnea ainda não se moveu, portanto não existe área plana;
2. Primeiro pico, referente ao primeiro momento de aplanção;
3. Área de vale entre os picos, representando o momento onde a córnea está com sua concavidade invertida, portanto, não há área plana;
4. Segundo pico, referente ao segundo momento de aplanção;
5. Final do estímulo, onde a córnea voltou ao seu estado natural.

O comportamento desse gráfico em córnea biomecanicamente frágil pode ser variado. O que se espera, inicialmente, é uma área maior de aplan-

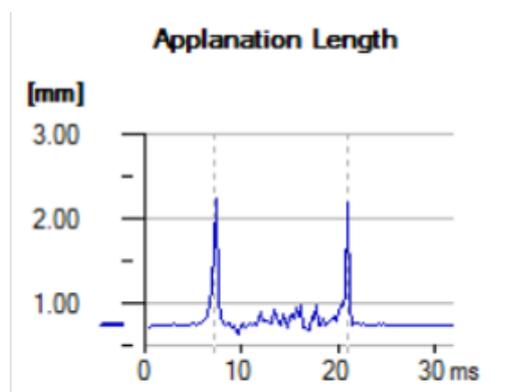
Figura 14 – Comprimento da aplanção - Córnea normal



Fonte: Do autor, 2017

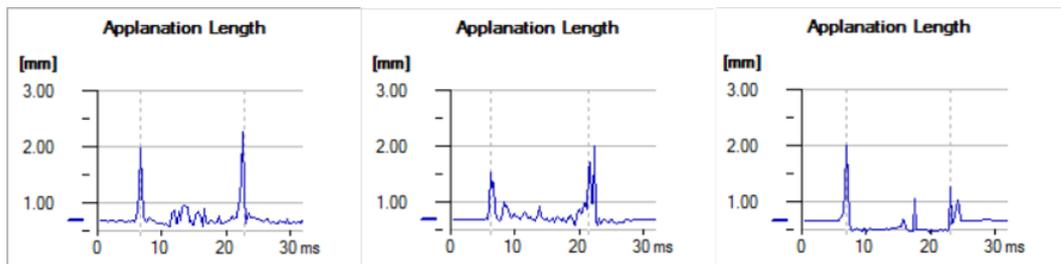
nação antes de haver a inversão da concavidade, sendo representada por uma altura maior dos picos 15). Entretanto, em córneas muito fragilizadas, como no ceratocone grau IV, a córnea pode inverter sua concavidade ainda em um momento inicial da aplanção, gerando picos até mais baixos do que na córnea normal (Figura 16).

Figura 15 – Comprimento da aplanção - Ceratocone grau I



Fonte: Do autor, 2017

Figura 16 – Comprimento da aplanção - Variações em ceratocones grau IV

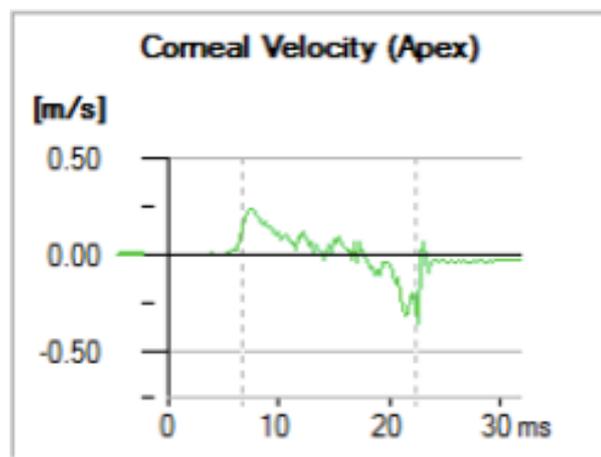


Fonte: Do autor, 2017

### 1.4.1.3 Velocidade corneana

Representa-se nesse gráfico a velocidade do movimento corneano. Como mostrado na figura 17, temos dois picos em lados opostos do eixo X, uma vez que no primeiro momento a velocidade corneana é de um movimento no sentido interno do olho, e no segundo momento o movimento se dá no sentido contrário, gerando uma velocidade matematicamente com sinal inverso.

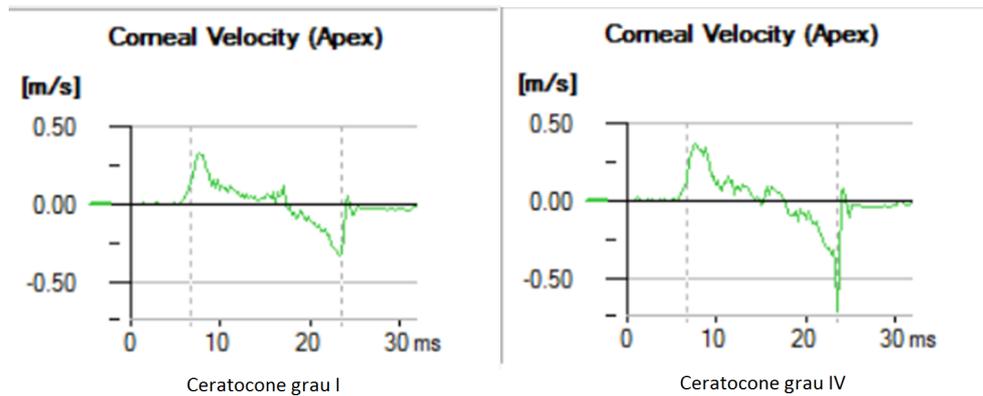
Figura 17 – Velocidade corneana - Córnea normal



Fonte: Do autor, 2017

Espera-se em uma córnea biomecanicamente fragilizada uma resistência menor, e, conseqüentemente uma maior velocidade do movimento, gerando picos maiores no gráfico (Figura 18)

Figura 18 – Velocidade corneana - Ceratocone grau I e IV

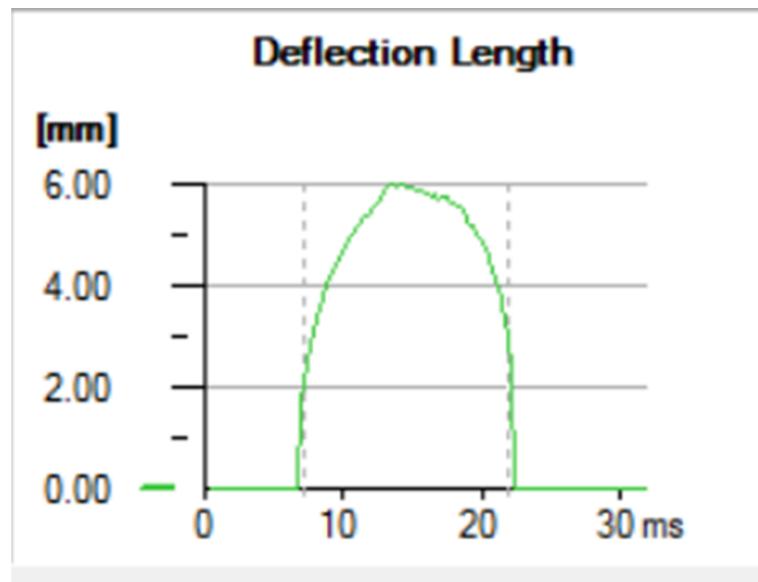


Fonte: Do autor, 2017

#### 1.4.1.4 Comprimento da deflexão

Esse gráfico representa o comprimento da deflexão corneana, em milímetros (Figura 19).

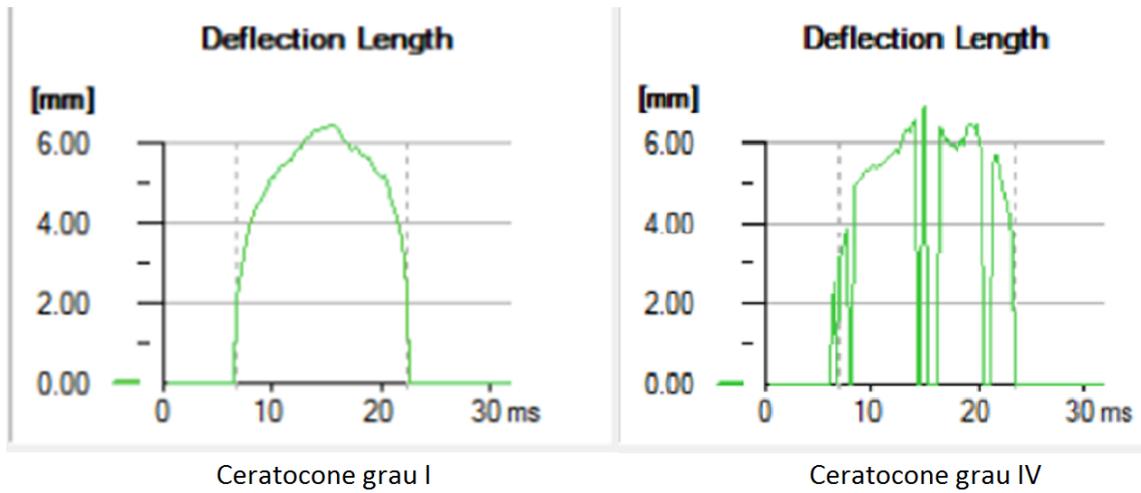
Figura 19 – Comprimento da deflexão - Córnea normal



Fonte: Do autor, 2017

Espera-se, inicialmente, em uma fragilidade biomecânica um aumento do comprimento de deflexão. Percebe-se entretanto, em ceratocones grau IV uma grande quantidade de ruídos nos gráficos (Figura 20).

Figura 20 – Comprimento da deflexão - Ceratocone graus I e IV

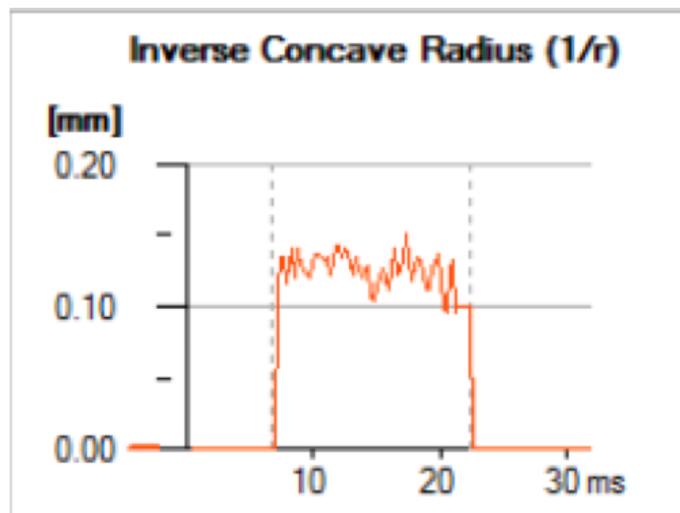


Fonte: Do autor, 2017

#### 1.4.1.5 Raio da concavidade

Esse gráfico representa o comprimento, em milímetros, do raio da concavidade corneana no momento da sua inversão (Figura 21).

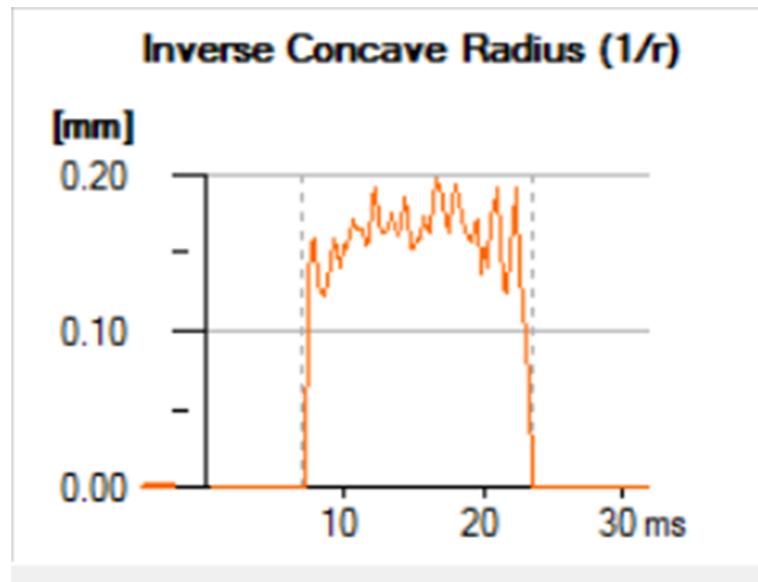
Figura 21 – Raio da concavidade - Córnea normal



Fonte: Do autor, 2017

Espera-se, inicialmente, em uma fragilidade biomecânica um aumento do raio, por haver uma menor resistência (Figura 22).

Figura 22 – Raio da concavidade - Ceratocone grau IV

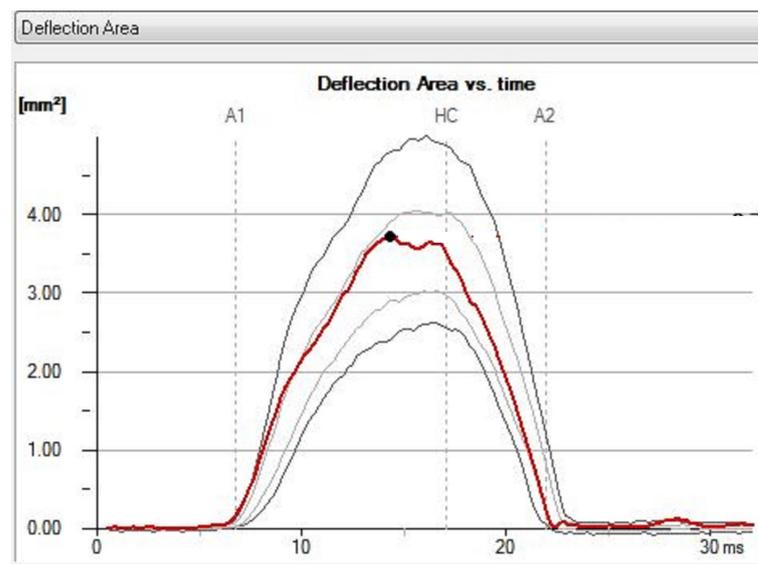


Fonte: Do autor, 2017

#### 1.4.1.6 Área da deflexão

Esse gráfico, em vermelho, representa a área da deflexão corneana, em milímetros quadrados (Figura 23).

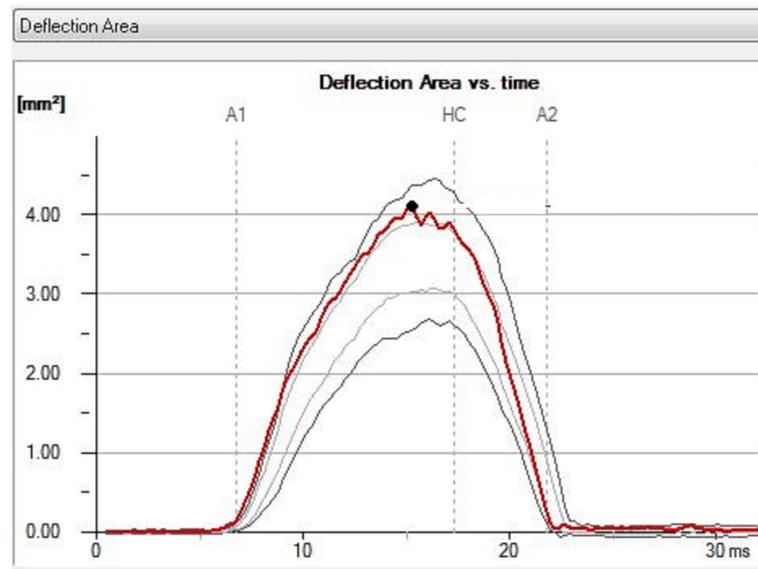
Figura 23 – Área da deflexão - Córnea normal



Fonte: Oculus, 2017

Espera-se, inicialmente, em uma fragilidade biomecânica um aumento da área de deflexão (Figura 24).

Figura 24 – Área da deflexão - Ceratocone



Fonte: Oculus, 2017

## 1.5 APRENDIZAGEM DE MÁQUINA (AM)

Percebemos que o movimento corneano é detalhado de várias formas nos gráficos do Corvis ST, sendo possível uma análise visual das suas várias propriedades biomecânicas.

É necessário, entretanto, explorar as informações fornecidas pelos gráficos a fim de torná-las ferramentas diagnósticas. Para tanto, devemos entender alguns métodos de inteligência artificial (IA), por meio dos vários modelos de algoritmos de aprendizagem de máquina (AM), a fim de identificar quais são os melhores preditivos de diagnóstico de ceratocone.

Problemas que envolvem muitas variáveis e muitas possibilidades não são facilmente resolvidos computacionalmente por algoritmos de programação comum, uma vez que eles são formulados pensando em uma realidade mais limitada. É necessária uma adaptação do código para cada problema. Dessa forma, formaliza-se a indicação direta do uso de algoritmos de AM para o estudo.

De acordo com Mitchell (1997), a AM é "A capacidade de melhorar o desempenho na realização de alguma tarefa por meio da experiência", ou seja, os computadores são programados para aprender com a experiência

passada e, empregando o princípio de inferência chamando indução, obtêm-se conclusões genéricas a partir de um conjunto particular de exemplos. Essa ferramenta pode ser utilizada para criar soluções, ou mesmo melhorar soluções já existentes (RUSSELL; NORVIG, 2004).

De forma geral, os objetos similares são agrupados, e regras podem ser definidas para se estabelecer uma classe para eles (FACELI et al., 2011). Em uma segunda etapa, a fase de testes, é realizada a validação das regras estabelecidas usando objetos que não foram utilizados no primeiro grupo.

O método de validação mais utilizado atualmente é o de validação cruzada, no qual o total de casos é dividido em  $n$  grupos aleatórios, de tamanhos aproximados. Um dos subconjuntos é usado para teste com os demais, sendo esse processo repetido com cada um dos  $n$  grupos. Obtêm-se, ao final, uma taxa de acerto/erro a partir das taxas de cada um dos subconjuntos (FACELI et al., 2011; KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2007).

Podemos dividir a AM em três categorias:

- Supervisionada: Está previsto no algoritmo o atributo de saída. São fornecidos casos para treinamento e, através dos acertos e erros, estabelecem-se padrões. Podemos dividi-la em duas categorias:
  - Regressão: são trabalhadas classes numéricas, de valores contínuos;
  - Classificação: classes de conceitos, como, por exemplo, normal e ceratocone.
- Não-Supervisionada: Não existe uma classificação prévia fornecida ao algoritmo, cabendo a ele identificar padrões e classificar os objetos.
- Por Reforço: Não existe uma classificação prévia, entretanto existe um ambiente observável passível de ajudar o algoritmo a decidir se o resultado foi positivo ou negativo através de repetidos testes, com tentativa e erro.

Para tanto, existem algoritmos de AM capazes de realizar esses processos de forma muito bem estabelecida, como falaremos a seguir.

## 1.5.1 Algoritmos de Aprendizagem de Máquina

### 1.5.1.1 *Support Vector Machine (SVM)*

As SVMs são embasadas na teoria de aprendizado estatístico, desenvolvida por Vapnik (1995). Nela, gera-se um classificador relativo a um grupo de treinamento capaz de obter bom desempenho para novos dados do mesmo domínio.

São algoritmos de aprendizado supervisionado que criam funções usando uma base de dados previamente classificada em seu treinamento. Podem ser utilizados como classificadoras, com saídas binárias, como ceratocone ou normal, ou mesmo como função de regressão geral, com uma saída sendo um número contínuo.

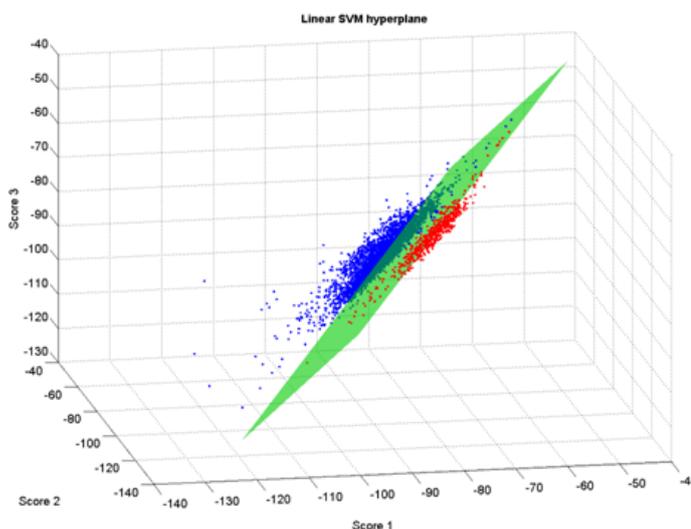
Os algoritmos de SVM criam um hiperespaço com seus hiperplanos, ou seja, não se limitam aos eixos X e Y, utilizando a quantidade de eixos que for necessária para abranger os parâmetros de entrada, separando, assim, os casos positivos e negativos não com uma linha bidimensional, mas com um plano tridimensional (Figura 25).

### 1.5.1.2 *Redes Neurais (RBF e MLP)*

As Redes Neurais Artificiais (RNA) são algoritmos que tem como inspiração a estrutura e o funcionamento do cérebro. Os primeiros estudos na área devem-se a McCulloch e Pitts (1943), onde foi proposto um modelo matemático de um neurônio artificial capaz de executar funções lógicas simples, sendo conhecidos como Unidades Lógicas. Mostraram, também, que a combinação de várias unidades lógicas produziria um elevado poder computacional. A capacidade de aprendizado dos algoritmos foi sendo desenvolvida em estudos futuros (HEBB, 1949; ROSENBLATT, 1958).

As unidades lógicas organizam-se em camadas, estabelecendo conexões entre si, assim como os neurônios no cérebro. São elas as camada de

Figura 25 – Separação multidimensional entre duas classes utilizando algoritmo SVM



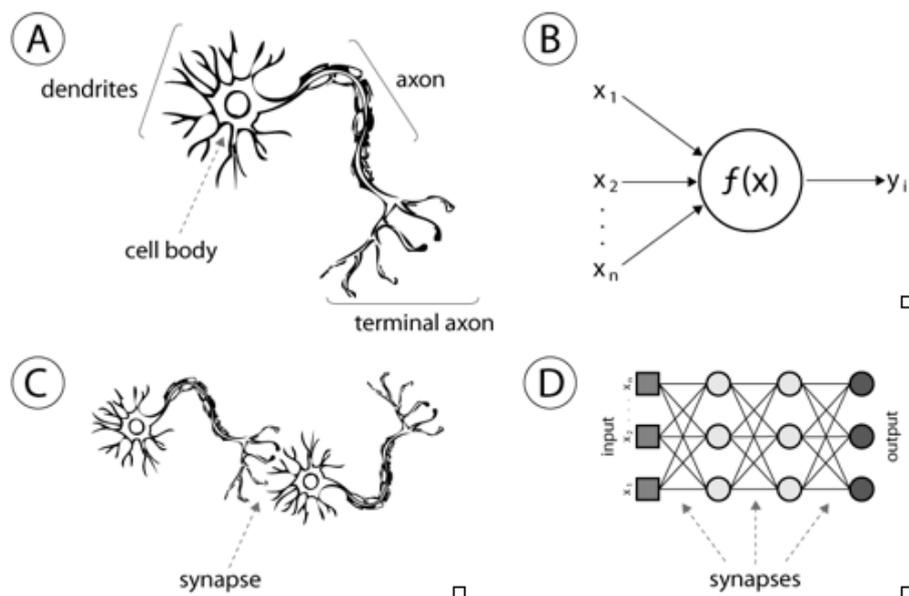
Fonte: <http://www.intechopen.com/source/html/15946/media/image24.png>

entrada, uma ou mais camadas intermediárias, e uma camada de saída (Figura 26 - D). Cria-se um algoritmo de aprendizagem supervisionado, com pesos pré-definidos entre as conexões das unidades lógicas, na tentativa de minimizar a diferença entre o valor estimado de saída e o valor real de saída (HALL; WITTEN; FRANK, 2011; HU et al., 2012).

A primeira RNA a ser implementada foi a Rede Perceptron, composta por apenas uma camada de intermediária de unidades lógicas, também conhecidas como neurônios, apresentando boa acurácia preditiva em diversos problemas de classificação, mas com pouca capacidade para resolver problemas não linearmente separáveis (ROSENBLATT, 1958). A solução para essa categorização veio com a ideia de adicionar uma ou mais camadas intermediárias, gerando o algoritmo chamado Perceptron Multicamadas (MLP, do inglês *multilayer perceptron*).

Diferentemente da MLP, a RNA tipo Função de Ativação de Base Radial (RBF, do inglês *Radial Basis Function*) tem estrutura básica de apenas três camadas, sendo a primeira a camada de entrada, a segunda camada, ou camada escondida, responsável por realizar uma transformação não linear, comumente uma função Gaussiana, do vetor de entrada para um espaço vetorial interno de dimensão maior, e a terceira camada, a de saída, transforma

Figura 26 – Estrutura neuronal e da RNA - A Neurônio ; B Unidade lógica ; C Conexão interneuronal ; D MLP



Fonte: Maltarollo, Silva e Honório (2013)

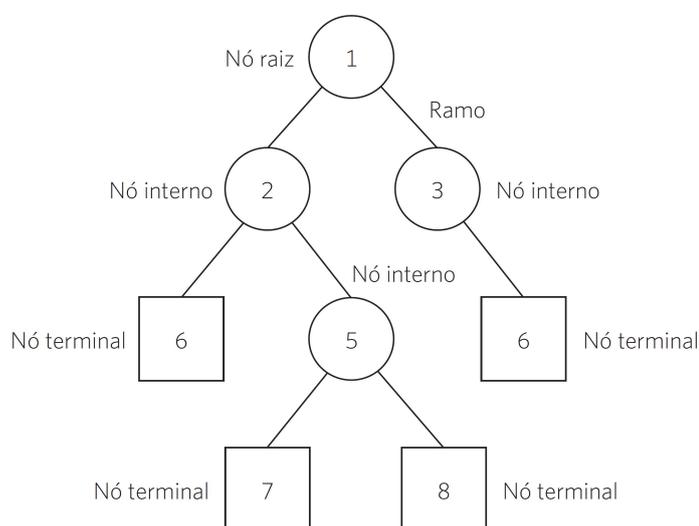
o espaço vetorial em uma saída utilizando um processo linear (FERNANDES; NETO; BEZERRA, 1999).

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

### 1.5.1.3 Árvore de Decisão

Esse algoritmo utiliza a estratégia de dividir para conquistar para resolver um problema de decisão, dividindo um problema complexo em problemas mais simples, aos quais recursivamente é aplicada a mesma estratégia, ou seja, divide-se um conjunto de casos em classes (ex. normal ou ceratocone), e, de todos os atributos estudados, aquele que melhor divide os casos em classes é escolhido para ser a primeira separação, chamada de nó, sendo os casos divididos com base no positivo ou negativo para esse nó. O processo segue sucessivamente para cada subgrupo criado, terminando quando todos os exemplos em um dado subgrupo são da mesma classe, ou quando o resultado da divisão não pode ser melhorado. O resultado é um gráfico tipo árvore, onde, além dos nós citados, representando um atributo, cada ramo que nasce do nó significa um valor para ele, e, os terminais (folhas ou nós terminais) correspondem ao resultado final (MINGERS, 1989), como exemplificado na Figura 27.

Figura 27 – Exemplo de árvore de decisão



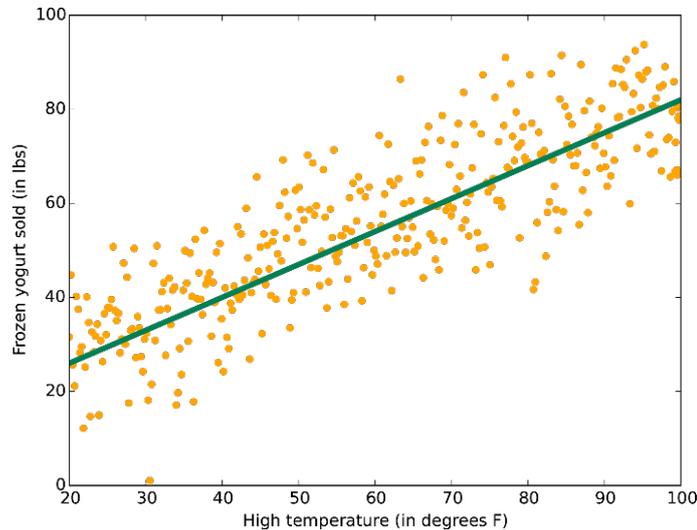
Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/sdeb/v38n100//0103-1104-sdeb-38-100-0104-gf01.jpg>

### 1.5.1.4 Regressão Linear

Nesse algoritmo, considera-se que a relação da resposta às variáveis é uma função linear de alguns parâmetros, sendo extensamente utilizada em aplicações práticas. Isso se deve ao fato de os modelos que dependem de

forma linear dos seus parâmetros desconhecidos são mais fáceis de ajustar que os modelos não-lineares, e as propriedades estatísticas dos estimadores resultantes são mais fáceis de determinar (Figura 28) (REIS, 1994).

Figura 28 – Regressão linear



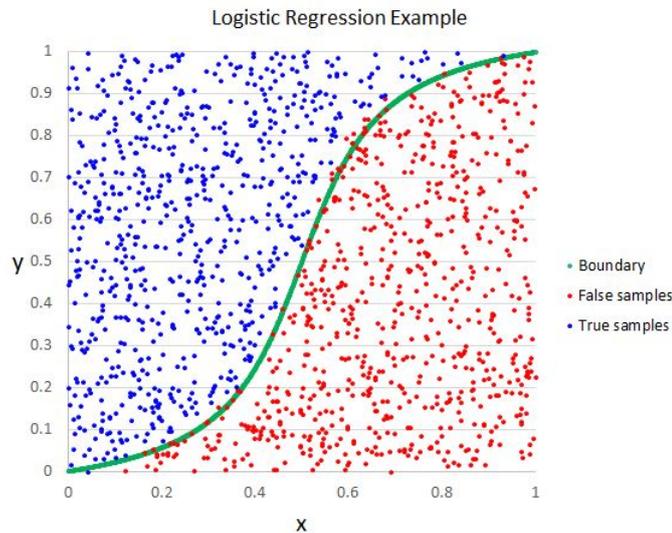
Fonte: <https://docs.microsoft.com/en-us/azure/machine-learning/media/machine-learning-algorithm-choice/image3.png>

### 1.5.1.5 Regressão Logística

A regressão logística produz, a partir de um conjunto de observações, um modelo que permite a predição de valores de uma variável categórica, geralmente binária, a partir de uma série de variáveis (ex: ceratocone ou normal). Possui ferramentas importantes que permitem interpretar os resultados obtidos (JR; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013; BALAKRISHNAN, 2013).

Trata-se de um modelo de regressão para variáveis dependentes ou de resposta binomialmente distribuídas (Figura 29). É útil para calcular a probabilidade de um evento ocorrer como função dos outros fatores. É um modelo linear generalizado que usa como função de ligação a função *logit*, que é uma ferramenta estatística de cálculo da possibilidade de algo ocorrer por meio de logaritmos (JR; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013; BALAKRISHNAN, 2013).

Figura 29 – Regressão logística

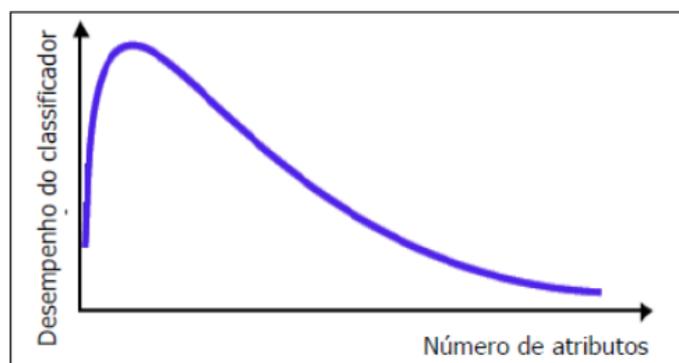


Fonte: [https://www.mssqltips.com/tipimages2/3471\\_Example.JPG](https://www.mssqltips.com/tipimages2/3471_Example.JPG)

### 1.5.2 Seleção Automática de Atributos

Os métodos de seleção automática de atributos são importantes, uma vez que selecionam o conjunto de parâmetros mais significativos para a resolução de um problema. É uma importante ferramenta para diminuir o custo computacional, além de melhorar a eficácia do processo por diminuir a possibilidade de acontecer a chamada Maldição da Dimensionalidade (Figura 30) (GUYON; ELISSEEFF, 2003).

Figura 30 – Maldição da dimensionalidade: o desempenho de um classificador tende a degradar-se a partir de um determinado número de atributos, mesmo que úteis



Fonte: <http://www.facom.ufu.br/backes/pgc204/Aula10-SelecaoAtributos.pdf>

Os métodos classificadores podem ser divididos em:

- Classificação de atributos: a classificação é baseada em uma pontuação, sendo excluídos os que não atingem uma pontuação mínima individual;
- Seleção de subgrupo: utilizam-se estratégias para identificar o melhor subgrupo de atributos, sendo classificados como relevantes quando se correlacionam fortemente com uma classe específica (JOHN et al., 1994).

Alguns autores advogam que a seleção de subgrupos é a metodologia mais efetiva, sendo esta, por sua vez, subdividida em (GUYON; ELISSEEFF, 2003):

- *Wrappers*: a metodologia *wrappers*, popularizada por Kohavi e John (1997), caracteriza o uso do algoritmo de AM como uma "caixa preta", onde, no seu interior, são avaliadas as combinações entre os atributos, as performances dos subgrupos, finalizando com a identificação do melhor. Alguns dos mecanismos utilizados para tanto são o *forward selection* e o *backward elimination*;
- *Filters*: os filtros selecionam conjuntos de atributos como uma etapa de pré-processamento dos dados, independente da escolha do algoritmo de AM. Por não dependerem diretamente do algoritmo, são mais rápidos. Consideram a relevância de cada atributo isoladamente, desprezando a possibilidade de interdependência entre eles. Dessa forma, apesar de serem incapazes de identificar o melhor subgrupo, ficam menos propensos a super-ajustes;
- *Embedded*: costumam realizar uma seleção variada de atributos durante o processo de treinamento, sendo mais utilizadas em algoritmos mais específicos. Não recomeçam o treinamento do algoritmo do início em todo teste de subgrupo, sendo assim, mais propensos a um resultado mais rápido. Utilizam de mecanismos semelhantes à metodologia dos *wrappers* para formação dos subgrupos.

Cada técnica de busca de atributos opera de forma única, com suas vantagens e desvantagens. Podemos citar:

- *Forward selection*: nessa estratégia os atributos são acrescentados um a um ao grupo de treinamento, e sua persistência depende da melhora na performance do algoritmo (HALL; WITTEN; FRANK, 2011; GUYON; ELISSEEFF, 2003);
- *Backward elimination*: o treinamento é iniciado com todos os atributos, sendo retirados um a um, com subsequente avaliação da performance do algoritmo. Embora seja mais dispendioso computacionalmente, possui uma vantagem em relação ao primeiro, uma vez que um atributo que adicionado sozinho não melhora a performance, poderia fazê-lo associado a outros. Esta possibilidade é melhor percebida por essa metodologia (HALL; WITTEN; FRANK, 2011; GUYON; ELISSEEFF, 2003);
- Algoritmo genético: é uma meta-heurística inspirada no processo de seleção natural, onde os cromossomos sofrem modificações individualmente por mutações ou interagindo entre si, sendo melhorados e repassados a diante, ou piorados e extintos (MITCHELL, 1997).

## **2 OBJETIVO DO ESTUDO**

O presente estudo tem como objetivo utilizar algoritmos de AM, associados à seleção de atributos, para uma avaliação dos gráficos do Corvis ST, a fim de diferenciar córneas normais de pacientes com ceratocone inicial, de acordo com as suas alterações biomecânicas demonstradas nos gráficos, melhorando a acurácia diagnóstica.

### **2.1 CONSIDERAÇÕES**

Já existem publicações diferenciando córneas normais de córneas com ceratocone, entretanto, estas levam em consideração qualquer grau de ceratocone, não focando nos ceratocones iniciais (BAK-NIELSEN et al., 2014; VINCIGUERRA et al., 2016).

Essa diferente metodologia pode gerar resultados imperfeitos, uma vez que a ferramenta pode procurar por alterações presentes nos ceratocones mais avançados, estando ausentes nos mais iniciais.

## **3 MATERIAL E MÉTODO**

### **3.1 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, no período entre 2015 e 2016, utilizando banco de dados fornecido por um colaborador do estudo (R.A.J.) do Rio de Janeiro.

### **3.2 TIPO DE ESTUDO**

Foi realizado um estudo com análise retrospectiva de prontuários e exames de pacientes.

### **3.3 SELEÇÃO DE CANDIDADOS**

#### **3.3.1 Critérios de Inclusão**

Todos os candidatos aptos tem idade igual ou superior a 18 anos, e foram atendidos em uma clínica privada de um dos colaboradores do estudo (R.A.J.), no Rio de Janeiro, no período entre 2011 e 2014, sendo submetidos à realização do exame do Corvis ST (Versão 3.01).

#### **3.3.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo todos os pacientes com passado cirúrgico ocular, com enfermidades oculares além do ceratocone, que faziam uso crônico de medicações tópicas, que tinham cicatrizes ou opacidades corneanas, que fizeram uso de lentes de contato 72 horas que antecederam o exame, ou os que tinham ceratocone graus III ou IV (Tabela 1).

A razão da exclusão dos ceratocones mais avançados é que, além de serem facilmente detectados em métodos mais implexos, eles podem causar lesões corneanas como cicatrizes, e ocasionam uma alteração biomecânica corneana tão importante que é capaz de gerar comportamentos paradoxais

nos gráficos, como vemos na figura 16, o que não permitiria uma boa construção do algoritmo diagnóstico.

### 3.3.3 Amostra

A quantidade de olhos selecionados para o estudo é de 382 olhos normais e 192 olhos com ceratocone graus I ou II.

## 3.4 COLETA DOS DADOS

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

A avaliação desse estudo levou em consideração 15 parâmetros dos gráficos do Corvis ST, com 140 valores em cada um, além de idade e PIO do paciente. Todos foram organizados em uma planilha do Excel (Office 365, versão 1611), utilizada como base de dados no RapidMiner (Versão 7.3).

Um único oftalmologista especialista em córnea (R.A.J.) fez o diagnóstico entre córneas normais e com ceratocone com base nos seguintes achados (WANG, 2006):

- Área de aumento do poder corneano circundada por uma área de poder decrescente;
- Assimetria de poder corneano entre pontos específicos da parte superior e inferior dos 3 mm centrais da córnea;
- Irregularidade do meridiano mais curvo.

## 3.5 ANÁLISE DOS GRÁFICOS

Precisamos avaliar que dados dos gráficos serão avaliados pelos algoritmos de AM a fim de gerar um resultado numérico final. Para tanto, avaliamos o significado clínico de cada gráfico, uma vez que cada um deles terá alterações esperadas representando uma córnea com ceratocone, esta tendo uma resistência consideravelmente menor. Dessa forma, serão descritas as mudanças e, também, as siglas referentes a cada um que serão expostas nos resultados.

### 3.5.1 Amplitude de deformação

Mostra, além do movimento da cabeça, a amplitude de deformação do olho (Figura 12). Na ectasia inicial esperamos uma deformação maior (Figura 13). Serão avaliados:

1. Área abaixo da curva - quanto maior, mais deformação (DAm\_Area);
2. Altura máxima - quanto mais alta, mais deformação (DAm\_AlturaMáxima).

### 3.5.2 Comprimento de aplanção

Mostra os comprimentos, em milímetros, das áreas de aplanção da córnea, com dois picos correspondentes aos dois momentos de aplanção e um intervalo oscilante representando a vibração da córnea invertida (Figura 14). Na ectasia inicial esperamos um aumento das áreas de aplanção (Figura 15). Serão avaliados:

1. Alturas do primeiro pico de aplanção máxima - quanto mais alta, mais aplanção (ALe\_Pico1);
2. Alturas do segundo pico de aplanção máxima - quanto mais alta, mais aplanção (ALe\_Pico2);
3. Distância entre os picos - quanto mais distantes, menor a elasticidade tecidual (ALe\_DistanciaPicos).

### 3.5.3 Velocidade corneana

Mostra a velocidade de deslocamento corneano durante o estímulo. Inicia-se sem alterações no eixo Y, mostrando a resistência inicial da córnea, depois mostra as velocidades em sentidos contrários, correspondendo ao movimento de deformação e de normalização do tecido (Figura 17). Na ectasia inicial esperamos um aumento da velocidade do movimento (Figura 18). Serão avaliados:

1. Altura do primeiro pico - quanto mais alto, maior foi a velocidade (CVe\_AlturaPico1);
2. Altura do segundo pico - quanto mais alto, maior foi a velocidade (CVe\_AlturaPico2);
3. Área abaixo da curva - quanto maior, maior foi a velocidade total (CVe\_Area);
4. Angulação da reta que liga os dois picos - quanto mais inclinado, maior a velocidade (CVe\_InclinacaoReta).

### 3.5.4 Comprimento da deflexão

Mostra o comprimento, em milímetros, da deflexão corneana total (Figura 19). Na ectasia inicial esperamos um aumento da deflexão (Figura 20). Serão avaliados:

1. Área abaixo da curva - quanto maior, maior a deflexão (DLe\_Area);
2. Altura máxima - quanto maior, maior a deflexão (DLe\_AlturaMaxima).

### 3.5.5 Raio da concavidade

Representa o comprimento do raio da concavidade corneana no momento da sua inversão (Figura 21). Na ectasia inicial esperamos um aumento da inversão (Figura 22). Serão avaliados:

1. Área abaixo da curva - quanto maior, maior o raio (CPo\_Area);

2. Altura máxima - quanto maior, menor a resistência (CPo\_AlturaMedia).

### 3.5.6 Área da deflexão

Representa a área criada entre as posições iniciais, e de deformidade máxima da córnea. Serão avaliados:

1. Área abaixo da curva - quanto maior, maior a fragilidade biomecânica (DAr\_Area);
2. Altura máxima - quanto maior, menor a resistência (DAr\_AlturaMáxima).

## 3.6 CONSTRUÇÃO DOS MODELOS PREDITIVOS

Cada atributo selecionado, de cada gráfico, de cada paciente, possui 140 valores, um para cada imagem do exame. Esses valores serviram de base para avaliação da aprendizagem de máquina. Além dos dados dos gráficos, também foram incluídos nos algoritmos, por sua importância biomecânica, a idade e a PIO, totalizando 17 atributos.

Foi utilizado o RapidMinder (versão 7.3; Rapid-I GmbH, Dortmund, Alemanha) para rodar os algoritmos:

- Rede Neural MLP;
- Rede Neural RBF;
- Árvore de Decisão;
- Support Vector Machine (SVM);
- Regressão Linear;
- Regressão Logística.

Todos os 17 atributos foram submetidos aos algoritmos em quatro etapas:

1. Sem seleção de atributos;
2. Forward selection;
3. Backward elimination;
4. Algoritmo genético.

Para validação do modelo foi utilizada a metodologia *cross-validation* com 10 *folds*, que consiste em dividir aleatoriamente o conjunto de casos em 10 subconjuntos de mesmo tamanho, respeitando a distribuição de classes do conjunto. Em seguida, cada um dos grupos é usado de grupo para treinamento em relação aos outros nove, chegando a um resultado médio final (GOLUB; HEATH; WAHBA, 1979).

### 3.7 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Em se tratando de modelos de classificação, faz-se necessário escolher uma metodologia para avaliar a sua performance de forma objetiva, que possa ser utilizado para comparar modelos, ou mesmo para avaliar melhora ou piora da resposta. Uma possível solução é uma matriz de confusão descrevendo o número de predições corretas e incorretas realizadas pelo modelo, quando comparadas com a base de dados conhecida.

No presente estudo, por existirem duas classes (Ceratocone e Normal), a matriz seria 2x2. Como valor objetivo final, seria possível extrair da matriz os valores de Sensibilidade e de Especificidade.

A sensibilidade é uma medida que sempre se refere aos objetos de pesquisa positivos, como por exemplo, casos doentes. Essa medida é definida como a proporção dos casos positivos corretamente classificados, em relação ao total de casos positivos reais. Já a especificidade se refere aos casos negativos, no nosso caso, olhos normais. Desta forma é definida como a proporção dos casos corretamente classificados como negativos, em relação ao total de negativos reais (Tabela 2).

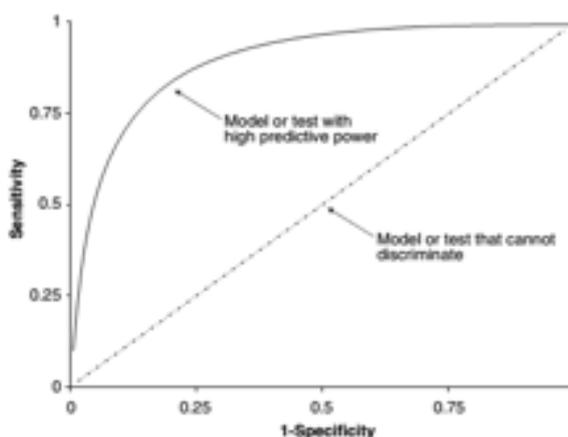
Para unir a sensibilidade e especificidade em um único parâmetro, fazemos uso da *Receiver Operating Characteristics Curve*, ou Curva ROC, sendo

Tabela 2 – Matriz de confusão - Sensibilidade - Especificidade

	Ceratocone (real)	Normal (real)
Ceratocone (previsto)	a	b
Normal (previsto)	c	d
	Sensibilidade	Especificidade
	$a/(a + c)$	$d/(b + d)$

muito útil para avaliar classificadores e estudar performance. É comumente utilizada em modelos de auxílio ao diagnóstico médico, além do aprendizado de máquina e *data mining* (FAWCETT, 2006).

Figura 31 – Receiver operating characteristics curve - Cuva ROC



Fonte: Linden (2006)

A curva ROC testa a performance de cada ponto de corte possível para o modelo, com uma sensibilidade e uma especificidade específica para cada ponto. No eixo X encontram-se os valores de Especificidade em valores decimais (representados na forma de "*1 - Especificidade*" para conferir o formato desejado ao gráfico), e no eixo Y são descritos valores de Sensibilidade em decimal (Figura 31). Desta forma, na curva ROC os valores cruzados de Sensibilidade e Especificidade de cada ponto de corte são plotados de forma a gerar uma curva que possuirá uma área abaixo dela, a qual é medida matematicamente, e usada como parâmetro para avaliar a performance do modelo, descrita como *Area Under de Curve* (AUC), que varia de 0.5 no mínimo quando o modelo não conseguiu classificar nenhum caso, a 1 no máximo, como ocorreu 100% de sensibilidade e especificidade (LINDEN, 2006).

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados 574 exames, dos quais 382 sabidamente normais e 192 mostrando ceratocone graus I ou II (Classificação de Krumeich - Tabela 1), levando-se em conta exames clínicos, além de avaliações topográficas e tomográficas prévias.

Em cada exame, foram avaliados seis graficos do corvis, além de idade e PIO, totalizando 17 atributos. Estes foram submetidos às análises dos algoritmos de AM, com combinações diferentes de configurações. Serão mostrados os melhores resultados a seguir.

### 4.1 SVM

As melhores configurações utilizadas no algoritmo foram:

- Kernel\_type: dot
- C: 0.00
- Convergence\_epsilon: 0.001
- L pos: 1.0
- L neg: 1.0
- Epsilon: 0.0
- Epsilon plus: 0.0
- Epsilon minus: 0.0

Melhores resultados:

- Sem seleção automática de parâmetros: AUC 0.927 +/- 0.028
- Forward selection: AUC 0.905 +/- 0.062

- Backward elimination: AUC 0.933 +/- 0.034
- Algoritmo genético: AUC 0.930 +/- 0.038

## 4.2 MLP

As melhores configurações utilizadas no algoritmo foram:

- Training cycles: 500;
- Learning rate: 0.1;
- Momentum: 0.1;
- Error epsilon: 1.0E-5.

Melhores resultados:

- Sem seleção automática de parâmetros: AUC 0.931 +/- 0.039
- Forward selection: AUC 0.905 +/- 0.044
- Backward elimination: AUC 0.929 +/- 0.028
- Algoritmo genético: AUC 0.904 +/- 0.036

## 4.3 RBF

As melhores configurações utilizadas no algoritmo foram:

- S: 10
- W: 1

Melhores resultados:

- Sem seleção de atributos: AUC 0.862 +/- 0.046
- Forward selection: AUC 0.923 +/- 0.048

- Backward elimination: AUC 0.873 +/- 0.077
- Algoritmo genético: AUC 0.916 +/- 0.041

## 4.4 ÁRVORE DE DECISÃO

As melhores configurações utilizadas no algoritmo foram:

- Criterion: Accuracy
- Maximal depth: 20
- Apply pruning: Checked
- Confidence: 0,25
- Apply prepruning: Checked
- Minimal gain: 0,1
- Minimal leaf: 2

Melhores resultados:

- Sem seleção automática de parâmetros: AUC 0.841 +/- 0.046
- Forward selection: AUC 0.853 +/- 0.046
- Backward elimination: AUC 0.864 +/- 0.064
- Algoritmo genético: AUC 0.863 +/- 0.091

## 4.5 REGRESSÃO LINEAR

As melhores configurações utilizadas no algoritmo foram:

- Family: Auto
- Solver: Auto

Melhores resultados:

- Sem seleção de atributos: AUC 0.921 +/- 0.034
- Forward selection: AUC 0.897 +/- 0.031
- Backward elimination: AUC 0.931 +/- 0.031
- Algoritmo genético: AUC 0.909 +/- 0.034

## 4.6 REGRESSÃO LOGÍSTICA

As melhores configurações utilizadas no algoritmo foram:

- Solver = AUTO
- Standardize = CHECKED

Melhores resultados:

- Sem seleção automática de parâmetros: AUC 0.919 +/- 0.022
- Forward selection: AUC 0.908 +/- 0.058
- Backward elimination: AUC 0.914 +/- 0.030
- Algoritmo genético: AUC 0.927 +/- 0.026

## 4.7 RESUMO DOS MELHORES RESULTADOS

Tabela 3 – Melhores resultados de cada algoritmo de aprendizagem de máquina

Algoritmo	Seleção de Atributo	Melhor Resultado (AUC)
Árvore de Decisão	Backward Elimination	0.864 +/- 0.064
Regressão Logística	Algoritmo Genético	0.927 +/- 0.026
MLP	-	0.931 +/- 0.039
SVM	Backward Elimination	0.933 +/- 0.034
RBF	Forward Selection	0.923 +/- 0.048
Regressão Linear	Backward Elimination	0.931 +/- 0.031

## 5 DISCUSSÃO

Sabemos que a córnea é a parte mais anterior do globo ocular, e sua perfeita saúde é necessária para proporcionar uma superfície refrativa adequada, além de proteger o olho contra infecções e danos estruturais (WARING, 1984; KLYCE; BEUERMAN, 1988). Seu estroma corresponde a 90% da sua espessura, sendo o principal responsável pelas propriedades biomecânicas, com propriedades viscoelásticas, assim como o seu formato.

Quando a córnea é acometida por doenças que reduzem sua transparência, ou alteram sua curvatura, há uma diminuição significativa da qualidade da visão. Uma das principais causas dessas alterações é o ceratocone (FERRARA; TORQUETTI, 2009; MOREIRA, 2002; ERTAN, 2007).

O ceratocone é a ectasia corneana mais prevalente (RABINOWITZ, 1998), cursando com prejuízo pessoal, por diminuir a qualidade de vida e independência do indivíduo, e social, uma vez que suas consequências podem atrapalhar o trabalho e a economia, atingindo prioritariamente pacientes jovens (ZADNIK et al., 1998). Em suas formas manifestas, seu diagnóstico é simples, muitas vezes sem auxílio de exames complementares. Na sua forma sub-clínica, entretanto, seu diagnóstico é desafiador.

O diagnóstico precoce é fundamental para a reabilitação visual do paciente, sendo possíveis medidas de melhora visual, como lentes de contato, ou mesmo intervencionistas, como o *crosslinking* ou o anel intraestromal. Além disso, a procura por correção cirúrgica das ametropias é uma crescente na prática diária do consultório do oftalmologista, devendo ser avaliadas todas as possíveis contraindicações do procedimento.

O ceratocone fragiliza o tecido corneano, sendo uma contraindicação para a cirurgia refrativa, uma vez que esta também diminui a resistência corneana. Por ser um procedimento cada vez mais realizado em todo o mundo e, devido ao seu caráter permanente, os pacientes que desejam a cirurgia devem passar por uma avaliação detalhada. Infelizmente, os atuais métodos diagnósticos ainda não são perfeitos para detectar casos subclínicos, podendo

liberar olhos doentes, apesar de parecer que não, para a cirurgia.

A maioria dos atuais métodos diagnósticos avalia a córnea de forma estática, sem levar em conta as características biomecânicas do tecido vivo, como mostrado na seção 1.3.2. Dessa forma, um paciente que ainda não tenha uma desestruturação aparente na córnea, mas apenas uma maior fragilidade do tecido será considerado normal, e a doença se manifestará após o procedimento cirúrgico. Fica clara a necessidade de entender o comportamento biomecânico da córnea, uma vez que alterações nele ocorrem antes do que nas estruturas em si.

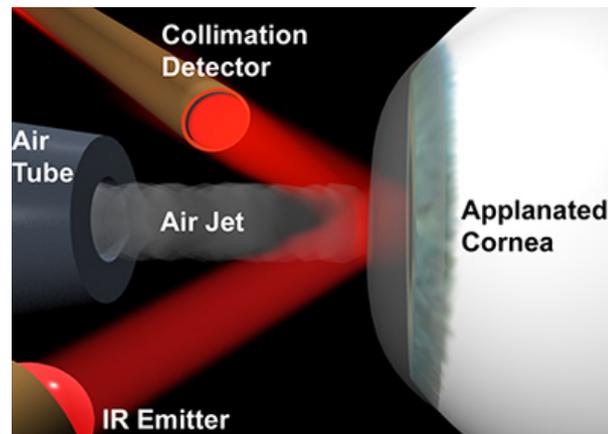
O primeiro aparelho capaz de estudar as propriedades biomecânicas da córnea foi o ORA. Lançado em 2005, é um tonômetro de não-contato que avalia o comportamento corneano através do reflexo de uma luz projetada sobre a córnea (Figura 32), resultando em um gráfico mostrando a intensidade do impulso de ar e o movimento corneano (Figura 9). É possível, então, avaliar a resposta da córnea ao estímulo externo, apesar de que esse estímulo não é padronizado, causando uma imperfeição na análise.

Apesar do importante avanço em se desenvolver uma técnica de avaliação biomecânica, o ORA não confere a segurança necessária nos seus resultados, gerando apenas um gráfico com parâmetros com pouca relevância isoladamente, além de grande sobreposição de resultados normal ou doentes, com acurácia diagnóstica de 73,65%, como mostrado por Fontes et al. (2010).

A aplicação da interdisciplinariedade foi útil na baixa acurácia do ORA. A avaliação dos seus gráficos por algoritmos de AM, realizada por Ventura et al. (2013), conseguiu identificar quatro parâmetros ( $p1area$ ,  $p1area1$ ,  $p2area$ ,  $p2area1$ ) que, quando analisados juntos, conseguiam uma AUC de 0.978 para diferenciar ceratocone e normal. Infelizmente, o problema da sobreposição dos grupos não permitiu a aplicação prática, restando uma lacuna a ser preenchida na avaliação biomecânica.

O Corvis é um tonômetro de não contato capaz de registrar 140 imagens nos 31 milissegundos do exame, registrando o movimento da córnea resultante de um impulso de ar com intensidade controlada (JR et al., 2013). É uma ferramenta que fornece dados em grande quantidade e com excelente qualidade

Figura 32 – Ocular Response Analyzer



Fonte: [http://doclibrary.com/MS167/IMG/ora\\_applanation.jpg](http://doclibrary.com/MS167/IMG/ora_applanation.jpg)

e, apesar de ainda não possuir muitos parâmetros diagnósticos, é de grande potencial, uma vez que mostra o tecido corneano em movimento, revelando passo-a-passo sua estrutura biomecânica.

Alguns limitadores da avaliação foram, além da falta de parâmetros já existentes no aparelho para ajudar a construir o conhecimento, a amostra limitada de pacientes, uma vez que esse aparelho ainda só existe em poucos e seletos centros de estudo, e da necessidade da complementação por meio de outras tecnologias, uma vez que, por ser um estudo supervisionado, o algoritmo já deveria ter a separação desde o início de quem era doente ou não.

Outro fato importante a ser considerado foi o grupo de pacientes doentes contendo apenas ceratocones graus I e II, uma vez que suas alterações podem ser poucas, dificulta a obtenção de um algoritmo com sensibilidade e especificidade de 100%.

Como fruto da nossa análise, conseguimos resultados condizentes com bons métodos diagnósticos, com melhor resultado de AUC da curva ROC de 0.933, usando SVM associado a *Backward elimination* conferindo uma boa sensibilidade e especificidade ao teste de detecção de ceratocones iniciais. Além deste, também merecem destaque o algoritmo MLP, sem seleção de atributos, que conseguiu 0.931 de AUC, e Regressão linear, também com *Backward elimination*, com 0.931 de AUC.

Conseguimos, dessa forma, três classificadores estatisticamente empatados, quando considerado o desvio padrão, capazes de diferenciar com muita propriedade os grupos de pacientes normais e com ceratocone inicial. Acreditamos que esse é um caminho promissor para uma evolução no diagnóstico dessa doença, sendo capaz de, em curto a médio prazo, se tornar a avaliação padrão-ouro.

Além do presente estudo, existem outros que objetivam diagnosticar ceratocones baseados em biomecânica da córnea, usando o Corvis, com resultados muito bons, como Bak-Nielsen et al. (2014), com melhor AUC de 0.942, ou Vinciguerra et al. (2016), com melhor AUC de 0.983. Apesar dos excelentes resultados, ambos os estudos utilizaram como base de dados pacientes com ceratocones de graus I a IV, com uma construção diferente das fórmulas. Dessa forma, esses estudos tem metodologia, escopo e objetivo diferente do presente estudo, que objetiva detecção de quadros iniciais ou sub-clínicos, dificultando uma comparação objetiva entre eles, apesar de todos apontarem para um mesmo horizonte.

## 6 CONCLUSÃO

A biomecânica da córnea é um ramo de estudo promissor e definidor de condutas na oftalmologia, ainda existindo lacunas importantes de conhecimento (ROBERTS, 2014). A necessidade de um avanço nessa área é fundamental para a decisão médica no diagnóstico e tratamento dos pacientes.

O presente estudo foi capaz de gerar um bom resultado de classificação entre uma córnea normal, e uma com ceratocone inicial, com melhor análise de *Area Under the Curve* de 0.933 utilizando o algoritmo SVM associado a Backward Elimination como seleção de atributo. Certamente esse resultado será importante para a evolução desse tipo de estudo.

Os trabalhos mais recentes, com criação de novos parâmetros para o Corvis, como o Perfil paquimétrico horizontal para detecção de Ceratocone (LOPES et al., 2015), ou mesmo o Corvis Biomechanical Index (VINCIGUERRA et al., 2016), apesar de não terem o mesmo escopo do atual estudo, certamente mostram o futuro científico nesse ramo, com uma certa e promissora evolução em curto prazo.

Finalmente, espera-se ver uma aplicação prática do presente estudo, assim como todos os outros sobre o tema, a fim de contribuir na prática médica diária.

## REFERÊNCIAS

AGCA, A. et al. Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted lasik: a prospective fellow eye study. **Contact Lens and Anterior Eye**, Elsevier, v. 37, n. 2, p. 77–80, 2014.

BAK-NIELSEN, S. et al. Dynamic scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking. **Journal of refractive surgery**, 2014.

BALAKRISHNAN, N. **Handbook of the logistic distribution**. [S.l.: s.n.], 2013.

BROWN, K. E. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. **Current Opinion in Ophthalmology**, 2006.

BURATTO, L.; RAMA, P. Excimer laser intrastromal keratomileusis. **American journal of ophthalmology**, Elsevier, v. 113, n. 3, p. 291–295, 1992.

CONRAD, G. W.; FUNDERBURGH, J. L. Eye development and the appearance and maintenance of corneal transparency. **Transactions of the Kansas Academy of Science (1903)**, 1992.

DELMONTE, D. W. Anatomy and physiology of the cornea. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, 2011.

DUPPS, W. J.; WILSON, S. E. Biomechanics and wound healing in the cornea. **Experimental eye research**, 2006.

ERTAN. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, 2007.

FACELI, K. et al. Inteligência artificial: Uma abordagem de aprendizado de máquina. **Rio de Janeiro: LTC**, v. 2, p. 192, 2011.

FAWCETT, T. An introduction to roc analysis. **Pattern recognition letters**, Elsevier, v. 27, n. 8, p. 861–874, 2006.

FERNANDES, M. A.; NETO, A. D.; BEZERRA, J. B. **Aplicação das redes rbf na detecção inteligente de sinais digitais**. 1999. 226–230 p.

FERRARA, P.; TORQUETTI, L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, 2009.

FONTES, B. M. et al. Ocular Response Analyzer Measurements in Keratoconus With Normal Central Corneal Thickness Compared With Matched Normal Control Eyes. **Journal of Refractive Surgery**, 27, n. 3, p. 209–215, MAR 2010.

GODEFROOIJ, D. A. et al. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. **American Journal of Ophthalmology**, Elsevier, 2017.

GOLUB, G. H.; HEATH, M.; WAHBA, G. Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter. **Technometrics**, 1979.

GUYON, I.; ELISSEEFFE, A. An introduction to variable and feature selection. **Journal of machine learning research**, v. 3, n. Mar, p. 1157–1182, 2003.

HALL, M.; WITTEN, I.; FRANK, E. Data mining: Practical machine learning tools and techniques. **Kaufmann, Burlington**, 2011.

HAYKIN, S. **Neural networks a comprehensive introduction**. [S.l.]: Prentice Hall, New Jersey, 1999.

HEBB, D. O. **The organization of behavior: A neuropsychological approach**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 1949.

HU, Y.-H. et al. Predicting warfarin dosage from clinical data: a supervised learning approach. **Artificial intelligence in medicine**, Elsevier, v. 56, n. 1, p. 27–34, 2012.

JOHN, G. H. et al. Irrelevant features and the subset selection problem. In: **Machine learning: proceedings of the eleventh international conference**. [S.l.: s.n.], 1994. p. 121–129.

JR, D. W. H.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied logistic regression**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013.

JR, R. A. et al. Dynamic ultra high speed scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, 2013.

KENNEDY, R. A 48-year clinical and epidemiologic-study of keratoconus. **American Journal of Ophthalmology**, 101, n. 3, p. 267–273, MAR 1986. ISSN 0002-9394.

KLYCE, S.; BEUERMAN, R. Structure and function of the cornea. **The cornea**, Churchill Livingstone New York, p. 3–54, 1988.

KOHAVI, R.; JOHN, G. H. Wrappers for feature subset selection. **Artificial intelligence**, Elsevier, v. 97, n. 1-2, p. 273–324, 1997.

KOTSIANTIS, S. B.; ZAHARAKIS, I.; PINTELAS, P. **Supervised machine learning: A review of classification techniques**. 2007.

KRUMEICH, J. H.; DANIEL, J.; KNÜLLE, A. Live-epikeratophakia for keratoconus. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, Elsevier, v. 24, n. 4, p. 456–463, 1998.

LINDEN, A. Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: an introduction to receiver operating characteristic (roc) analysis. **Journal of evaluation in clinical practice**, Wiley Online Library, v. 12, n. 2, p. 132–139, 2006.

LOPES, B. T. et al. Perfil paquimétrico horizontal para a detecção do ceratocone. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, 2015.

LUCE, D. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, 31, n. 1, p. 156–162, JAN 2005.

MAEDA, N. et al. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. **Investigative ophthalmology & visual science**, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 35, n. 6, p. 2749–2757, 1994.

MAGUIRE, L. Computerized corneal analysis. **Vocal Points**, v. 14, p. 2, 1996.

MALTAROLLO, V. G.; SILVA, A. B. F. da; HONÓRIO, K. M. **Applications of artificial neural networks in chemical problems**. [S.l.]: INTECH Open Access Publisher, 2013.

MANCHE, E. E. et al. Excimer laser refractive surgery. **Western journal of medicine**, 1998.

MCCULLOCH, W. S.; PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. **The bulletin of mathematical biophysics**, Springer, v. 5, n. 4, p. 115–133, 1943.

MEEK, K. M. The organization of collagen in the corneal stroma. **Experimental Eye Research**, 2003.

MINGERS, J. An empirical comparison of selection measures for decision-tree induction. **Machine learning**, Springer, v. 3, n. 4, p. 319–342, 1989.

MITCHELL, T. M. Machine learning. 1997. **Burr Ridge, IL: McGraw Hill**, v. 45, n. 37, p. 870–877, 1997.

- MOREIRA, H. Anel intracorneano de ferrara em ceratocone. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 2002.
- MULLER, L. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. **British Journal of Ophthalmology**, 2001.
- O'BRART, D. P. Corneal collagen cross-linking: a review. **Journal of optometry**, Elsevier, v. 7, n. 3, p. 113–124, 2014.
- RABINOWITZ, Y. Keratoconus. **Survey of Ophthalmology**, 42, n. 4, p. 297–319, JAN-FEB 1998. ISSN 0039-6257.
- RADNER, W. et al. Interlacing and cross-angle distribution of collagen lamellae in the human cornea. **Cornea**, LWW, v. 17, n. 5, p. 537–543, 1998.
- REIS, E. **Estatística Descritiva (6ª ed.)**. [S.l.]: Sílabo, 1994.
- ROBERTS, C. J. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, Elsevier, v. 40, n. 6, p. 862–869, 2014.
- ROCHON-DUVIGNEAUD, A. Recherches sur la fovea de la retine humaine et particulièrement sur le bouquet des cones centraux. **Arch Anat Microsc**, v. 11, p. 315–342, 1907.
- ROSENBLATT, F. The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. **Psychological review**, American Psychological Association, v. 65, n. 6, p. 386, 1958.
- ROSENFELD, M. Refractive status of the eye. In: **Borish's Clinical Refraction**. [S.l.]: WB Saunders, Philadelphia, 1998. p. 2–29.
- RUSSELL, S.; NORVIG, P. **Inteligência artificial**. [S.l.]: Elsevier, 2004.
- SAKIMOTO, T.; ROSENBLATT, M. I.; AZAR, D. T. Laser eye surgery for refractive errors. **The Lancet**, 2006.
- SCHNEIDEMAN, T. B. Refraction. **American Journal of Ophthalmology**, Elsevier, v. 2, n. 3, p. 17–32, 1919.
- SHIN, J. Y. et al. Evaluation of corneal biomechanical properties following penetrating keratoplasty using the ocular response analyzer. **Korean Journal of Ophthalmology**, v. 24, n. 3, p. 139–142, 2010.

SINJAB, M. M. Classifications and patterns of keratoconus and keratectasia. In: **Quick Guide to the Management of Keratoconus**. [S.l.]: Springer, 2012. p. 13–58.

STENSTRÖM, S. **Untersuchungen über die Variation und Kovariation der optischen Elemente des menschlichen Auges: von Sölve Stenström,...**[Akademisk avhandling av den Medicinska fakulteten i Uppsala.]. [S.l.]: Appelbergs boktryck., 1946.

TOUBOUL, D. et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, 2011.

UBELS, J. L. et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. **Archives of Ophthalmology**, 1995.

VAPNIK, V. **The nature of statistical learning theory**. [S.l.: s.n.], 1995.

VELLARA, H. R.; PATEL, D. V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review. **Clinical and Experimental Optometry**, 2015.

VENTURA, B. V. et al. Analysis of waveform-derived ora parameters in early forms of keratoconus and normal corneas. **Journal of Refractive Surgery**, 2013.

VINCIGUERRA, R. et al. Detection of keratoconus with a new biomechanical index. **Journal of Refractive Surgery**, SLACK Incorporated, v. 32, n. 12, p. 803–810, 2016.

WANG, M. Topographic presentation of common corneal diseases. **Zhang Z. Corneal topography in the waveform era: A guide for clinical application**. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated, p. 85–96, 2006.

WARING, G. Corneal structure and pathophysiology. **Corneal Disorders: Clinical Diagnosis and Management**. Philadelphia: WB Saunders Co, p. 3–25, 1984.

ZADNIK, K. et al. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (clek) study. **Investigative ophthalmology & visual science**, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, 1998.