



Pós-Graduação em Ciência da Computação

EDILEUZA VIRGINIO LEÃO

DETECÇÃO DO CERATOCONE ATRAVÉS DAS IMAGENS DO CORVIS ST®



Universidade Federal de Pernambuco
posgraduacao@cin.ufpe.br
www.cin.ufpe.br/~posgraduacao

Recife
2019

Edileuza Virginio Leão

DETECÇÃO DO CERATOCONE ATRAVÉS DAS IMAGENS DO CORVIS ST®

Este trabalho foi apresentado à Pós-Graduação em Ciência da Computação do Centro de Informática da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciência da Computação.

Área de Concentração: Processamento de Imagens

Orientador: Dr. Tsang Ing Ren

Recife
2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Monick Raquel Silvestre da S. Portes, CRB4-1217

L437d Leão, Edileuza Virginio
Detecção de ceratocone através das imagens do Corvis ST® /
Edileuza Virginio Leão. – 2019.
119f.: il., fig., tab.

Orientador: Tsang Ing Ren.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CIn, Ciência da
Computação, Recife, 2019.
Inclui referências.

1. Inteligência artificial. 2. Processamento de imagens. I. Ren, Tsang Ing
(orientador). II. Título.

006.3 CDD (23. ed.) UFPE- MEI 2019-053

Edileuza Virginio Leão

Detecção do Ceratocone Através das Imagens do Corvis ST®”,

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciência da Computação.

Aprovado em: 25/02/2019.

Orientador: Prof. Tsang Ing Ren

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cleber Zanchettin
Centro de Informática /UFPE

Prof. Dr. Leandro Maciel Almeida
Centro de Informática /UFPE

Prof. Dr. Bruno José Torres Fernandes
Escola Politécnica de Pernambuco / UPE

Prof. Dr. Joao Marcelo de Almeida Gusmão Lyra
Centro de Ciências daSaúde / UNCISAL

Prof. Dr. Renato Ambrósio Júnior
Departamento de CirurgiaEspecializada / UNIRIO

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço a vida, a Mãe terra, ao Universo, a Deus, pela oportunidade de estar vivendo todo esse processo do doutorado. Por permitir que hoje, finalizando a escrita dessa tese, eu possa olhar para a Edileuza que iniciou esse processo e perceber o quanto ela era imatura, mas cheia de disposição. Por tantos novos conhecimentos e aprendizados que agora perpassam por mim e eu posso levar aos meus alunos.

Agradeço aos meus pais Elpides Leão e Ivanilda Virginio, que sempre buscaram e lutaram para me proporcionar educação de qualidade. Hoje eu entendo toda a importância do esforço de vocês, em tantos pontos que antes eu não entendia. À criação e ao exemplo de trabalho, sempre buscando o melhor. Tudo isso me permitiu encontrar tantas possibilidades e ter força para alcançar cada uma delas. À minha irmã Erika Leão, para quem eu sempre quis ser exemplo e hoje eu vejo que o melhor exemplo que eu posso dar é ser feliz de verdade.

Agradeço a meu esposo Roberto Mazza por estar ao meu lado. Principalmente durante os dias e noites de dedicação a esse projeto, que enquanto isso desenvolveu seu dom pela culinária, por tantos pratos feitos com amor e dedicação. Por nas noites de insônia discutir sobre a biomecânica da córnea e inteligência artificial comigo, colocando em prática o que ainda lembra do seu curso de engenharia. Por compartilhar das minhas visões de mundo e principalmente por se esforçar para ser melhor e tornar a nossa conexão cada vez mais forte. À nossa dança que sempre foi uma forma de nos conectar à leveza e à harmonia, que sem dúvida suavizaram tantos momentos. A todo amor que fluiu através de nós de tantas formas.

Agradeço também ao meu ex marido Paulo Rogério Barbosa que participou do início dessa empreitada, sempre me incentivou a tudo que meu coração queria buscar e nunca duvidou que eu era capaz.

Ao meu orientador Professor Tsang Ing Ren por apostar em mim e me permitir iniciar esse processo, pelas orientações e compreensão em cada etapa. Sempre atento e disponível.

Ao Dr João Marcelo Lyra pela sua visão revolucionária. Esse projeto faz parte de suas prospecções e eu sou grata em participar de tudo isso. Pela sua intuição e sensibilidade que conseguiram identificar minhas dificuldades e sempre esteve disposto a ajudar.

Ao Professor Aydano Machado gratidão por perceber que eu ainda não havia despertado para pesquisa científica e principalmente se esforçar para que eu entendesse isso. Sem sua ajuda talvez eu não tivesse começado esse processo a tempo possível para terminar. Reconheço e sou grata por todas a sua ajuda desde o início desse meu caminhar acadêmico, obrigada por nunca deixar de me ensinar, mesmo eu fazendo birra. Admiro

sua dedicação para ir em busca do seus sonhos.

Ao Dr Renato Ambrósio, vejo sua entrega à pesquisa científica e o admiro. Agradeço por tantos momentos de orientação e pela sua disponibilidade. Sem sua ajuda, sem dúvidas, eu não teria concluído essa etapa. Agradeço também pelas conexões que proporcionou: Ahmed Elsheikh, Robert Koprowski, Cynthia J Roberts, Bernardo Lopes, Riccardo Vinciguerra e Paolo Vinciguerra. Me orgulho em poder ter contato com tantos pesquisadores reconhecidos desta linha de pesquisa. Fico feliz que todos tenham validado meu trabalho sendo coautores do primeiro artigo desta tese.

Gratidão ao meu amigo Reinaldo Alves e pelo apoio da UNCISAL. Você sempre fez tudo o possível para permitir que eu pudesse realizar o doutorado.

A todas as minhas amigas, em especial a Rhayane Ferro eu agradeço por cada encontro, por saber que sempre tem alguém para me escutar, por mais louca que seja minha visão. Nossas conversas sempre trazem alegria, conforto e fazem a vida mais completa e divertida.

Aos meus amigos de turma Alysson Bispo e Thiago José pelos momentos que compartilhamos nossas expectativas e ansiedades durante as disciplinas e pela amizade que permaneceu. Ao apoio de Alysson que nunca se negou a ajudar e a preocupação e os conselhos de Thiago.

A minha amiga Fabiane Queiroz, que está à frente nesse processo e me permitiu seguir sua pegadas, me apoiando em tantos momentos de dúvida.

Ao meu amigo Bruno Bessa que caminhou ao meu lado e sempre foi alguém com quem eu pude falar e que entendia minhas ansiedades.

Ao meu amigo Guilherme Ribeiro que apoia, torce e conta comigo, é uma prazer ser sua amiga.

Ao meu amigo Kempes Jacinto pelas discussões sobre o projeto e pela disposição em ajudar. À todos os componentes do grupo de pesquisa *Brazilian Study Group of Artificial Intelligence and Corneal Analysis* (BrAIn). Mesmo não nos encontrando com frequência, é muito gratificante a sensação quando nos reunimos, pois cada um vê um pedaço da verdade, e quando estamos juntos podemos ver uma parte maior do todo.

Agradeço ao CNPq pela bolsa de doutorado sanduíche, ao Professor Ahmed Elsheikh e todos do seu grupo de pesquisa por ter me recebido na Universidade de Liverpool. Por tudo que aprendi com o grupo e pela paciência com meu inglês.

Agradeço ao meu professor de inglês Andre Maia. Aprender um novo idioma é algo bem difícil pra mim, sua didática trouxe leveza a esse desafio.

Aos amigos que fiz em Liverpool, em especial a Fernanda Sala e Luciano Sá. Fe, sou muito feliz por ter te conhecido, sua amizade, as andanças no centro, nossos chás,

permitiram que mesmo longe da família eu não me sentisse só. Luciano, obrigada pela sua presença no laboratório e os almoços junto com Alisson. A sua vontade de aprender coisas novas fizeram as pesquisas caminharem muito mais rápido. Aprendi muito te explicando cada passo.

Lembrar de todos que cito aqui me faz valorizar ainda mais esse processo, gratidão a tudo que o doutorado me proporcionou. Gratidão a todos que estão presentes em minha vida, pelos ensinamentos com cada ação, cada conexão.

RESUMO

O Corvis ST é um aparelho que mede a Pressão Intraocular (PIO) lançando um jato de ar e registrando o movimento corneal, características desse movimento podem ser utilizadas para detecção do ceratocone. O objetivo deste trabalho é gerar novas informações da biomecânica da córnea para melhorar a detecção do ceratocone, desenvolvendo classificadores baseado na biomecânica da córnea, pois acredita-se que no ceratocone há alterações no movimento corneal antes de ocorrer alterações de espessura característica da doença. Uma base de treinamento com 195 olhos normais e 136 olhos com ceratocone foi utilizada para o desenvolvimento de diferentes abordagens para distinguir córneas normais e com ceratocone, usando funções discriminante (linear, quadratic, diagquadratic, diaglinear, pseudolinear e pseudoquadratic) com validação cruzada do tipo “*leave-one-out*”. É proposta uma compensação dividindo os valores do movimento corneal pelos valores da PIO. Os resultados dos classificadores foram comparados com o atual índice biomecânico do Corvis (*Corvis Biomechanical Index* - CBI). Os melhores classificadores desenvolvidos foram aplicados em uma base de dados de validação de 156 olhos saudáveis e 87 olhos com ceratocone, e também em 53 casos que aparentemente apresentam topografia normal. A melhor abordagem biomecânica utilizou os valores compensados pela PIO, utilizando uma função discriminante linear e atingiu a AUC 0,954, com uma sensibilidade de 88,2% e uma especificidade de 97,4%. Quando os dados da espessura foram integrados, o resultado foi AUC de 0,960, com uma sensibilidade de 89,7% e uma especificidade de 96,4%. Não houve diferença significativa entre os resultados das melhores abordagens com o CBI nas bases de dados de treinamento e validação. Concluindo que os novos classificadores baseados apenas com informações biomecânicas são equivalentes ao melhor índice biomecânico da literatura que ainda inclui dados relacionados a espessura.

Palavras-chave: Ceratocone. Processamento de imagem. Biomecânica. Pressão intraocular.

ABSTRACT

Corvis ST is a device that measures the Intraocular Pressure (IOP) by launching a jet of air and recording the corneal movement, characteristics of this movement can be used to detect keratoconus. The objective of this work is to generate new information on corneal biomechanics to improve the detection of keratoconus, developing classifiers based on corneal biomechanics, since it is believed that in keratoconus there are changes in corneal movement before changes in thickness characteristic of the disease. A training base with 195 healthy eyes and 136 eyes with keratoconus was used to develop different approaches to distinguish normal and keratoconic corneas using discriminant function (linear, quadratic, diquadratic, diaglinear, pseudolinear e pseudoquadratic) with leave-one-out-cross-validation that considered different Corvis ST deformation parameters. The IOP compensation is proposed by dividing the DA by the IOP values. The results were compared with the current Corvis Biomechanical Index (CBI). The best classifiers developed were applied in a validation database of 156 healthy eyes and 87 eyes with keratoconus and 53 eyes with very asymmetric ectasia that present normal topography. The best biomechanical approach used the DA values compensated by IOP using a linear discriminant function and reached AUC 0.954, with a sensitivity of 88.2% and a specificity of 97.4%. When the data of the horizontal thickness profile was integrated resulted in an AUC of 0.960, with a sensitivity of 89.7% and a specificity of 96.4%. There was no significant difference in the results between best approaches with the CBI in the training and validation databases. By compensating for the IOP, and with the horizontal thickness profile included or excluded, it was possible to generate a classifier based only on biomechanical information with a similar result to the CBI. Concluding that the new classifiers based only on biomechanical information are equivalent to the best biomechanical index in the literature that still includes data related to thickness.

Keywords: Keratoconus. Image processing. Biomechanics. Intraocular pressure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Olho humano.	21
Figura 2 – Camadas da córnea.	22
Figura 3 – Geometria da córnea: (a) raio de uma circunferência ajustada ao olho e a córnea; (b) vista de frente, parte pontilhada indica formato da parte posterior; e (c) medidas da espessura central e periférica da córnea.	23
Figura 4 – Aparência clínica do ceratocone.	25
Figura 5 – Foco da luz em um olho ideal. A: o olho está relaxado, sem acomodação do cristalino, e focando em um objeto distante. B: O cristalino pode sofrer alteração para proporcionar um poder refrativo adequado para focar raios de luz de objetos distantes ou próximos.	27
Figura 6 – A formação da imagem nas aberrações: (a) miopia: que ocorre antes da retina; e (b) hipermetropia: que ocorre após a retina.	28
Figura 7 – Comparação do (a) olho normal - emetropo com as aberrações: (b) miopia, (c) hipermetropia, (d) astigmatismo, (e) aberrações de alta ordem.	28
Figura 8 – Comparação entre olho normal e ceratocone.	29
Figura 9 – Exemplo de métodos para avaliação da córnea: topografia, tomografia e biomecânica. A topografia e a tomografia são exames que avaliam a córnea de forma estática, como mostra as imagens a esquerda, avaliando a elevação e espessura corneais, respectivamente. Já a biomecânica analisa a córnea em movimento, como mostra as imagens da direita.	30
Figura 10 – Exemplo de topografia.	37
Figura 11 – Exemplo de tomografia, comprando olho de paciente assintomático (superior) e um olho com ceratocone (inferior).	37
Figura 12 – Fatores que influenciam a estabilidade da estrutura da córnea. Fatores extraoculares: Pressão Intraocular (PIO), pressão atmosférica (P.A.), pressão exercida pelas pálpebras (T.P.A), pressão exercida pelos músculos extraoculares (M.Ex.) e pressão exercida pelo músculo ciliar (M.Ci.). Fatores intraoculares: espessura da córnea e densidade e padrão de entrelaçamento das fibras colágenas.	39
Figura 13 – A córnea com uma área fraca de menor módulo de elasticidade (vermelho) cercada por áreas de maior módulo de elasticidade (preto). Irá esticar-se em maior extensão quando colocada sob a mesma carga de pressão intra-ocular. Maior deformação ocorre na região mais fraca, que está exagerado nesta ilustração.	40
Figura 14 – Curvas de pressão e aplanção geradas pelo <i>Ocular Response Analyser</i> (ORA).	41

Figura 15 – Aparelho Corvis ST.	42
Figura 16 – Imagens geradas pelo Corvis, apresentando momentos marcados do exame.	43
Figura 17 – Explicação de alguns parâmetros do Corvis. (1) tamanho da primeira aplanção; (2) raio na maior concavidade; (3) amplitude de deformação; e (4) tamanho da segunda aplanção.	44
Figura 18 – Exemplo de imagens geradas pelo Corvis: (a) primeira imagem do exame; (b) imagem intermediária com deformação da córnea; e (c) imagem final do exame.	47
Figura 19 – Esquema que apresenta a aquisição e tratamentos das imagens do Corvis.	48
Figura 20 – Ilustração explicando o movimento ou reação do olho nas imagens.	48
Figura 21 – Diagrama em blocos mostrando metodologia do trabalho de Koprowski et al. (2014).	50
Figura 22 – Esquema mostra o filtro que envolve 3 dimensões.	50
Figura 23 – Gráfico demonstrando em um exame os valores de deformação de amplitude em preto, o movimento do olho em vermelho, e a amplitude de deflexão, que é o movimento apenas da córnea, em verde.	52
Figura 24 – Gráfico de Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014) que mostra todas as curvaturas superior e inferior ($c_{ui}(n), c_{di}(n)$) de um exame, $i \in (1, I)$	54
Figura 25 – Diagrama em blocos demonstrando a metodologia apresentada no artigo de Koprowski (2014).	55
Figura 26 – Exemplos de variação de iluminação entre exames diferentes. De (a) menos iluminada a (d) mais iluminada.	57
Figura 27 – Exemplo de exame que deslocamento do olho não é constante em todas as colunas. Córnea em verde é posição inicial e a córnea em roxo é posição de maior deflexão. As linhas em branco mostram a diferença entre as laterais em cada momento do exame. Percebe-se que as linhas não estão paralelas, então o olho não se move por inteiro para baixo, um lado se move diferente do outro.	58
Figura 28 – Esquema do método para designar os pontos de fronteira da reação do globo ocular.	59
Figura 29 – Gráficos de Koprowski (2014) que mostra: $L_T(n, i)$ – deformação corneal; $L_{TD}(n, i)$ – componente constante imagem inicial; $L_{TR}(n, i)$ – deformação corneal (a amplitude de deflexão); e $L_{TO}(n, i)$ – movimento do olho.	60
Figura 30 – Esquema proposto para um ciclo biomecânico de descompensação em ectasia. O ciclo é iniciado pela assimetria na distribuição das propriedades biomecânicas, o que faz com que a córnea diminua, que provoca um aumento no estresse e faz com que a córnea deforme ou redistribua a curvatura de forma compensatória.	61

Figura 31 – Diagrama que apresenta os passos do pré-processamento.	68
Figura 32 – Presença da logomarca. (a) imagem original onde a logomarca faz contato com contorno corneal; e (b) mesma imagem após a detecção de bordas e a dilatação.	70
Figura 33 – Máscaras para remoção da logomarca. (a) Máscara A; e (b) Máscara B.	71
Figura 34 – Aplicação das máscaras. (a) Figura 32a após a aplicação da Máscara A; (b) esta após a detecção de bordas e dilatação; (c) Figura 32a após a aplicação da Máscara B; (d) esta após a detecção de bordas e dilatação;.	71
Figura 35 – Exemplo de variação de iluminação no mesmo exame.	72
Figura 36 – Exemplo de imagem (a) original; e (b) seu resultado após a detecção de bordas.	72
Figura 37 – Exemplo de imagem (a) filtrada; e (b) seu resultado após a detecção de bordas.	73
Figura 38 – Exemplo de valores de <i>threshold</i> . (a) valor alto 0,6; e (b) valor baixo de 0,2.	74
Figura 39 – Exemplo de valores de desvio padrão do filtro Gaussiano. (a) valor alto, exemplo de imagem aplicando desvio de valor 4; e (b) exemplo de valor baixo de 0,1.	74
Figura 40 – Imagem com <i>threshold</i> automático e desvio padrão do filtro Gaussiano 2. Valores escolhidos para detecção de bordas Canny.	74
Figura 41 – Exemplo de detecção de bordas em casos com problema atípico de iluminação.	75
Figura 42 – Exemplo de dilatação.	75
Figura 43 – Exemplo de objeto de maior área em branco. Usando essa proposta só a curvatura inferior seria identificada.	76
Figura 44 – Sequência de imagens do mesmo exame, apresentando exemplo de descontinuidade no contorno.	78
Figura 45 – Exemplo de gráficos de curvaturas: (a) exame que não passou na verificação do contorno; e (b) exame que passou na verificação do contorno.	80
Figura 46 – Exemplo de gráficos de curvaturas. Em azul o movimento total apresentado nas imagens $C_T(e, n, i)$; e em laranja o movimento apenas da córnea que é a amplitude de deflexão $C_{AD}(e, n, i)$	81
Figura 47 – Combinação da imagem inicial e da imagem da maior deflexão após pré-processamento. Com destaque em vermelho para a amplitude de deflexão.	82
Figura 48 – Sinal de amplitude de deflexão de 331 exames. Cor vermelha são olhos com ceratocone e cor verde são olhos saudáveis.	83
Figura 49 – Diagrama que apresenta os passos para geração das informações da amplitude de deflexão normalizada e velocidade.	84

Figura 50 – Diagrama que apresenta os passos para geração das informações relacionadas a amplitude de deflexão compensadas pela PIO e bPIO.	86
Figura 51 – Diagrama que apresenta os passos para o desenvolvimento dos classificadores.	90
Figura 52 – As três abordagens para o desenvolvimento de classificadores com base na seleção de atributos. Abordagem 1 inclui valores relacionados ao sinal de amplitude de deflexão e os parâmetros biomecânicos do Corvis. A abordagem 2 inclui valores relacionados ao sinal de amplitude de deflexão compensado pela PIO e os parâmetros biomecânicos do Corvis não incluindo os parâmetros IOP e bIOP. E a abordagem 3 inclui valores relacionados ao sinal de amplitude de deflexão compensado pela bPIO e os parâmetros biomecânicos do Corvis não incluindo os parâmetros IOP e bIOP	93
Figura 53 – Quadro da proposta de inclusão das informações de espessura em cada abordagem.	93
Figura 54 – Diagrama apresentando todo o método proposto.	94
Figura 55 – Diferença da posição da córnea entre a primeira em verde e a última imagem do exame em roxo.	97
Figura 56 – DotPlots. (a) Abordagem 1; (b) Abordagem 2; (c) Abordagem 3; e (d) CBI	99
Figura 57 – DotPlot Abordagem 2 + PHEC (A2e)	101
Figura 58 – Comparação curvas ROC.	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros derivados do Corvis em 2014.	44
Tabela 2 – Descrição dos parâmetros de saída do Corvis.	46
Tabela 3 – Tabela apresentada no artigo de Koprowski (2015) que associa publicações aos parâmetros	56
Tabela 4 – Resumo dos índices que envolvem biomecânica.	65
Tabela 5 – Resumo quantitativo e da função de cada base de dados.	69
Tabela 6 – Resumo dos valores de mediana gerados neste capítulo.	88
Tabela 7 – Tipos de funções discriminante.	91
Tabela 8 – Tempo de execução de cada etapa do método para desenvolvimento dos modelos na base de treinamento.	94
Tabela 9 – Resumo quantitativo das bases de dados após a validação do contorno.	95
Tabela 10 – Resultados dos classificadores desenvolvidos na base de treinamento para cada abordagem biomecânica e também a performance do CBI nesta base. Melhor resultado em destaque.	98
Tabela 11 – Resultados de cada abordagem ao incluir o perfil horizontal de espessura na base de dados de treinamento.	100
Tabela 12 – Resultados do CBI, Abordagem 2 e Abordagem 2e na base de validação	102
Tabela 13 – Performance dos classificadores A2 e A2e na base VAE-NT.	102
Tabela 14 – Comparação do nível de significância entre as abordagens biomecânicas.	103
Tabela 15 – Comparação do nível de significância entre o CBI e as abordagens A2 e A2e.	103

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

A1	Abordagem 1
A2	Abordagem 2
A3	Abordagem 3
A1e	Abordagem 1 com espessura
A2e	Abordagem 2 com espessura
A3e	Abordagem 3 com espessura
aCBI	<i>adjusted Corvis Biomechanical Index</i>
AD	Amplitude de Deflexão
AM	Aprendizagem de Máquina
ARTh	<i>Ambrósio Relational Thickness for the horizontal meridian</i>
AUC	<i>Area Under de Curve</i>
BAD	<i>Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display</i>
bPIO	Pressão Intraocular corrigida biomecanicamente
BrAIIn	<i>(Brazilian Study Group of Artificial Intelligence and Corneal Analysis)</i>
CBI	<i>Corvis Biomechanical Index</i>
Corvis ST	<i>Corneal Visualization Scheimpflug Technology</i>
ECC	Espessura Corneana Central
IA	Inteligência Artificial
LDA	<i>regularized Linear Discriminant Analysis</i>
LOOCV	<i>Leave-One-Out Cross-Validation</i>
ORA	<i>Ocular Response Analyser</i>
PCA	<i>Principal Componente Analysis</i>
PCT	<i>Peripheral Corneal Thickness</i>
PHEC	Perfil Horizontal de Espessura Corneal
PIO	Pressão Intraocular

QDA	<i>Quadratic Discriminant Analysis</i>
RF	<i>Random Forest</i>
ROC	Receiver Operating Characteristics Curve
TBI	<i>Tomographic and Biomechanical Index</i>
V	Velocidade corneal
VAE	<i>Very Asymmetric Ectasia</i>
VAE-E	<i>Very Asymmetric Ectasia with Ectasia</i>
VAE-NT	<i>Very Asymmetric Ectasia with Normal Topography</i>
VAE-NTT	<i>Very Asymmetric Ectasia with Normal Topography and Tomography</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

M	Quantidade total de colunas da imagem
m	Identificação de uma coluna na imagem
N	Quantidade total de linhas da imagem
n	Identificação de uma linha na imagem
I	Quantidade total de imagens da sequência
i	Identificação de um imagem da sequência
$L_{GRAY}\{e, i\}$	Matriz de todas as imagens em escala de cinza de uma base
E	Quantidade total de exames de uma base
e	Identificação de um exames de uma base
$L_l\{e, i\}$	Imagens após a remoção da logomarca
$L_f\{e, i\}$	Imagens após a aplicação do filtro de mediana
$L_c\{e, i\}$	Imagens após a detecção de borda
$L_d\{e, i\}$	Imagens após a dilatação
$L_e\{e, i\}$	Imagens após a permanência apenas de objetos largos
$J_i(m, n)$	Identificação dos objetos de uma imagem
j	Identificação de um objeto em uma imagem
J	Total de objetos em uma imagem
$C_D(e, n, i)$	Matriz de contornos corneais de uma base de dados
e_e	Identificação dos olhos esquerdos de uma base
$C_{EM}(e, n, i)$	Matriz contendo movimento dos olhos
$C_{AD}(e, n, i)$	Matriz contendo amplitudes de deflexão corneais
$C_T(e, n, i)$	Imagens após o tratamento das discontinuidades
l	Pontos a esquerda do contorno
r	Pontos a direita do contorno
$n_l(e, i)$	Média dos pontos a esquerda do contorno

$n_r(e, i)$	Média dos pontos a direita do contorno
$AD(e, i)$	Valores de máxima amplitude de deflexão por imagem
$AD_n(e, i)$	Valores de máxima amplitude de deflexão normalizados
$V(e, i)$	Valores de máxima amplitude de deflexão após aproximação da derivada (Velocidade)
$AD_{PIO}(e, i)$	Amplitude de deflexão após a compensação da PIO
$AD_{PIO_n}(e, i)$	Amplitude de deflexão após a compensação da PIO normalizados
$V_{PIO}(e, i)$	Velocidade após a compensação da PIO
$AD_{bPIO}(e, i)$	Amplitude de deflexão após a compensação da bPIO
$AD_{bPIO_n}(e, i)$	Amplitude de deflexão após a compensação da bPIO normalizados
$V_{bPIO}(e, i)$	Velocidade após a compensação da bPIO
$Intervalos(1 : S)$	Intervalos de análise dos sinais
s	Identificação de um intervalo
S	Quantidade total de intervalos
$R_{AD}(e, s)$	Mediana dos intervalos da amplitude de deflexão
$R_{AD_n}(e, s)$	Mediana dos intervalos da amplitude de deflexão normalizada
$R_V(e, s)$	Mediana dos intervalos da velocidade
$R_{AD_{PIO}}(e, s)$	Mediana dos intervalos da amplitude de deflexão compensados pela PIO
$R_{AD_{PIO_n}}(e, s)$	Mediana dos intervalos da amplitude de deflexão compensados pela PIO normalizados
$R_{V_{PIO}}(e, s)$	Mediana dos intervalos da velocidade da AD compensado pela PIO
$R_{AD_{bPIO}}(e, s)$	Mediana dos intervalos da amplitude de deflexão compensados pela bPIO
$R_{AD_{bPIO_n}}(e, s)$	Mediana dos intervalos da amplitude de deflexão compensados pela bPIO normalizados
$R_{V_{bPIO}}(e, s)$	Mediana dos intervalos da velocidade da AD compensado pela bPIO

SUMÁRIO

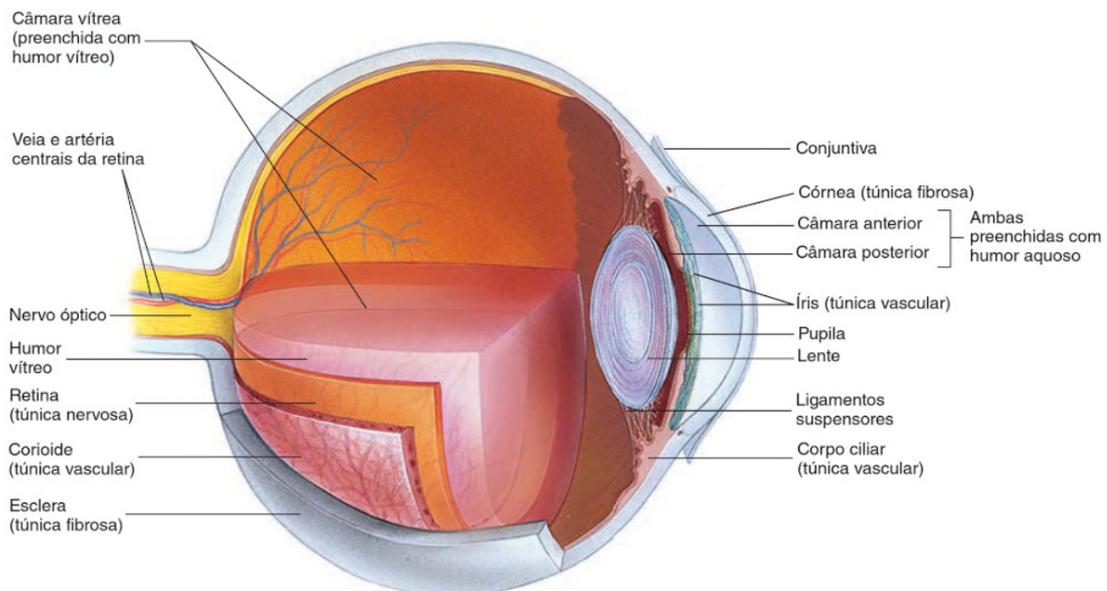
1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Córnea	21
1.2	Pressão Intraocular (PIO)	23
1.3	Ceratocone	24
1.4	Problema de pesquisa	32
1.5	Hipóteses	32
1.6	Objetivos	33
1.7	Contribuições	34
1.8	Organização do Texto	34
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E TRABALHOS RELACIONADOS	36
2.1	Fundamentação teórica	36
2.1.1	Métodos de análise da córnea	36
2.1.2	Biomecânica corneal	38
2.1.3	Corvis	42
2.2	Trabalhos relacionados	45
2.2.1	Processamento das Imagens do Corvis	47
2.2.2	Trabalho referência	49
2.2.3	Definição do contorno	53
2.2.4	Remoção do movimento do globo ocular	58
2.2.5	Corvis e a detecção do ceratocone	60
3	PRÉ-PROCESSAMENTO	67
3.1	Bases de dados	67
3.1.1	Função de cada base de dados	68
3.2	Definição do contorno corneal	69
3.2.1	Importação das imagens	69
3.2.2	Remoção da logomarca	69
3.2.3	Filtro de mediana	72
3.2.4	Detecção de borda	73
3.2.5	Dilatação	75
3.2.6	Manter objetos largos	75
3.2.7	Definição do contorno	77
3.2.8	Tratamento de discontinuidades	77
3.2.9	Verificação do contorno	78
3.3	Remoção do movimento do olho	79
4	AMPLITUDE DE DEFLEXÃO E COMPENSAÇÃO DA PIO	82

4.1	Definição da amplitude de deflexão máxima	82
4.1.1	Sinais AD normalizado e velocidade	83
4.1.2	Definição dos intervalos para análise dos sinais	84
4.2	Compensação da PIO e da PIO corrigida	85
4.2.1	Compensação da PIO	86
4.2.2	Compensação da PIO corrigida	87
4.2.3	Definição dos intervalos para análise dos sinais compensados	87
5	DESENVOLVIMENTO DE CLASSIFICADORES	89
5.1	Desenvolvimento dos classificadores	89
5.1.1	Função Discriminante	91
5.1.2	Seleção de atributos	92
5.2	Integração com informações da espessura	92
6	RESULTADOS	94
6.1	Quantitativo das bases após a verificação	94
6.2	Resultados	95
6.2.1	Resultados abordagens	95
6.2.2	Resultados integração espessura	99
6.2.3	Resultados bases externas	101
6.2.4	Comparação estatística	102
6.3	Discussão	103
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
7.1	Contribuições	105
7.2	Trabalhos Futuros	106
	REFERÊNCIAS	108

1 INTRODUÇÃO

A visão é um dos nossos principais sentidos, através dela nós seres humanos percebemos cores e formas. Isso nos permite conviver no ambiente e com as pessoas de forma eficiente e ágil. É fácil fecharmos os olhos e imaginar como seria interagir no meio em que vivemos sem esse sentido e reconhecer sua importância. Os olhos são os órgãos capazes de captar e transformar a luz refletida pelos objetos e todo o ambiente. A Figura 1 apresenta as partes do olho humano. A estrutura do olho o torna capaz de transformar os estímulos luminosos em corrente elétrica, que é enviada através do nervo óptico ao cérebro e o cérebro interpreta as percepções visuais.

Figura 1 – Olho humano.



Fonte: Adaptado de VanPutte, Regan e Russo (2016).

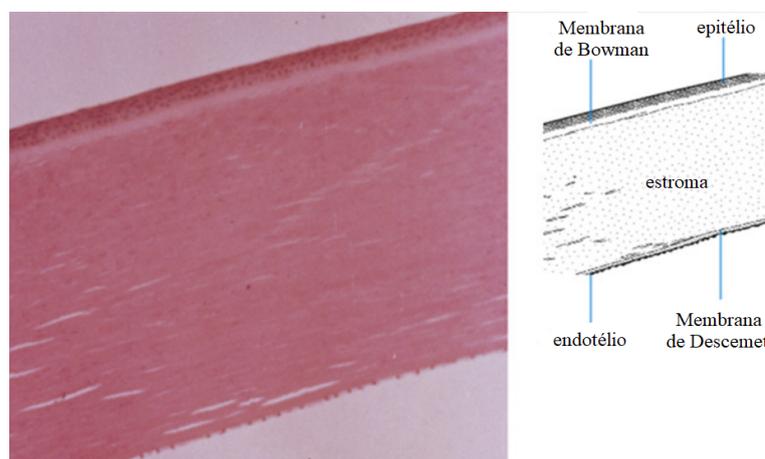
A córnea é a parte mais externa do olho e é responsável pela recepção dos raios luminosos (PUTZ, 2010; DELMONTE; KIM, 2011). O humor aquoso mantém a Pressão Intraocular (PIO) (WEINREB et al., 2007). Estes dois pontos, córnea e PIO, serão abordados neste trabalho, para melhorar a detecção do ceratocone. Um método será proposto para compensar a variação da PIO, nos valores de movimento corneal. Dedicamos primeiramente algumas seções para explicação mais detalhada sobre a córnea, a Pressão Intraocular (PIO) e a definição do ceratocone.

1.1 Córnea

A córnea é a parte mais à frente do olho, ela é a primeira barreira, e nesta posição se torna responsável também por limitar o que está no ambiente que permeia o globo ocular.

Ela exerce funções refrativa, mecânica e química (TREUTING et al., 2012). É responsável por prover o maior poder refrativo do olho (ATCHISON; SMITH, 2000). Histologicamente é constituída por 5 camadas: epitélio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e o endotélio, nesta ordem. A Figura 2 demonstra essas camadas que formam um tecido avascular conjuntivo e transparente (DELMONTE; KIM, 2011; MEENEY; MUDHAR, 2013; NAUMANN; APPLE, 1986). Sua curvatura não é constante, sendo mais curva no centro e menos na periferia (DELMONTE; KIM, 2011). O estroma representa cerca de 85% da espessura corneal e é responsável pela integridade, formato e estrutura da córnea (BOOTE et al., 2013). Em particular a parte anterior do estroma corneal é importante para a manutenção da curvatura da córnea (MÜLLER; PELS; VRENSSEN, 2001).

Figura 2 – Camadas da córnea.

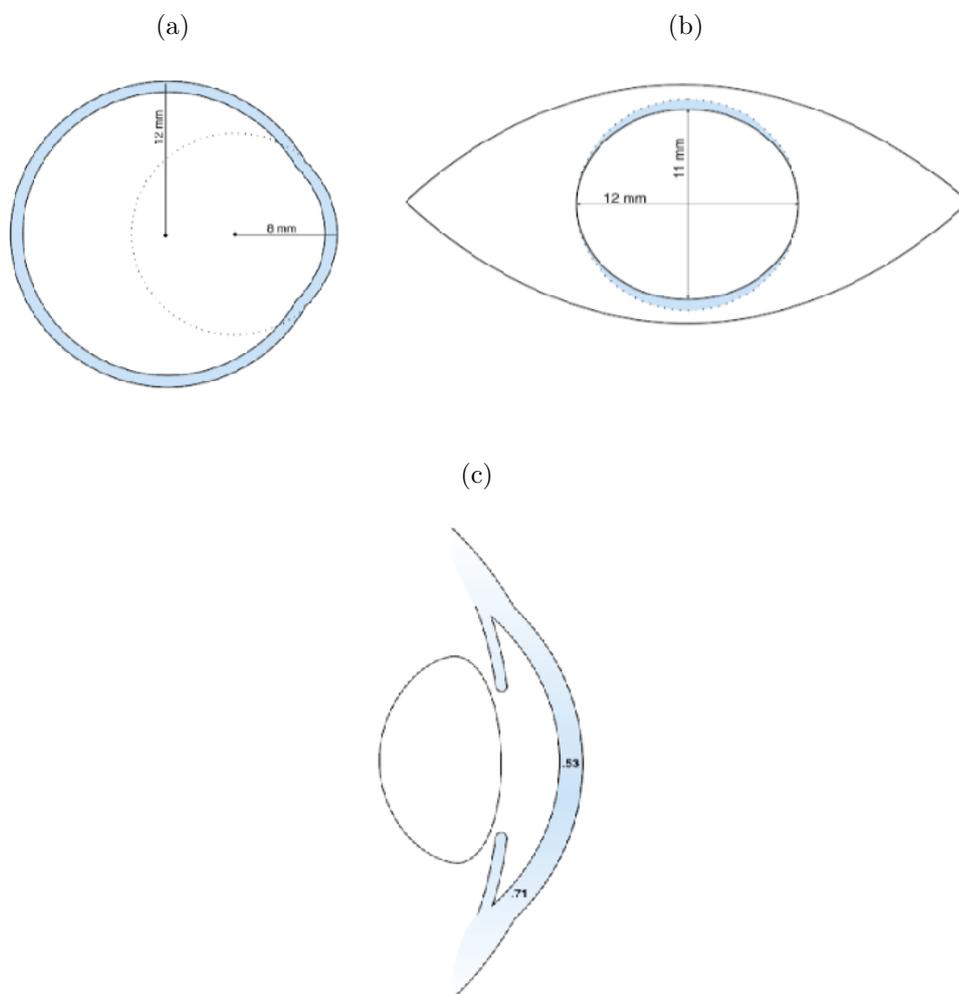


Fonte: Adaptado de DelMonte e Kim (2011).

Quanto a sua geometria, a córnea vista de frente mostra-se em formato elíptico, medindo em média 11,7mm horizontalmente e 10,6mm verticalmente, já na visão posterior seu formato se mostra circular medindo em média 11,7mm de diâmetro. A Figura 3b mostra essa diferença de formato, entre a curvatura anterior e posterior, gerada pela sua posição de concavidade no olho para se ligar a esclera e formar o globo ocular (NAUMANN; APPLE, 1986). A curvatura corneal e sua inclinação influencia diretamente o seu poder refrativo (KLEIN; MANDELL, 1995).

Quanto a sua espessura a córnea apresenta por camada: epitélio 0,005mm, membrana de Bowman 0,008-0,014mm, estroma cerca de 0,5mm, membrana de Descemet 0,004mm e o endotélio 0,010-0,011mm (NAUMANN; APPLE, 1986). A medida da espessura dos 3 milímetros centrais é chamado de Espessura Corneana Central (ECC), em média da ECC é de $568,2 \pm 40,5$ Maimone, Maimone e Rossi (2007), havendo um aumento da espessura em direção a periferia até a junção com a esclera, como demonstrado na Figura 3c. Essa geometria combinada com sua inclinação em forma de cúpula da córnea

Figura 3 – Geometria da córnea: (a) raio de uma circunferência ajustada ao olho e a córnea; (b) vista de frente, parte pontilhada indica formato da parte posterior; e (c) medidas da espessura central e periférica da córnea.



Fonte: Remington e Goodwin (2012).

convertem em uma força tangencial a pressão exercida pela pressão intraocular, força absorvida principalmente pelo estroma (GUIRAO; ARTAL, 2000). A PIO é considerada fator chave para a espessura corneal central (BOWLING; KANSKI, 2016).

1.2 Pressão Intraocular (PIO)

A Pressão Intraocular é uma pressão hidrostática gerada pelo humor aquoso (BICAS, 1997). O humor é gerado a partir do plasma pelo epitélio ciliar e sai do olho principalmente por uma estrutura porosa chamada trabeculado (BOWLING; KANSKI, 2016). O mecanismo homeostático normalmente mantém o complexo equilíbrio entre a taxa de produção e drenagem do humor aquoso. Sua produção é considerada constante e há um pouco de resistência na saída. Alguma variação nesse fluxo pode provocar alterações

na PIO (REMINGTON; GOODWIN, 2012).

A PIO normalmente é medida em milímetros de mercúrio (mmHg), varia de olho para olho, a média da PIO na população geral é de 16mmHg, sendo aceita como normal entre 11 e 21mmHg (BOWLING; KANSKI, 2016). Chamamos a mensuração da PIO de tonometria, a forma mais utilizada de mensuração é baseada na força que é necessária para gerar a aplanção da córnea. Em uma esfera ideal seca e com bordas finas a pressão interna é igual a força necessária para deixar plana sua borda. Sabe-se que o olho não é seco e que a espessura da córnea é variável, mas essa é a forma mais tradicional de medida da PIO (KANSKI, 2012).

O Tonômetro de Goldmann é um exemplo de tonômetro de toque, Goldmann definiu que ao pressionar a córnea, gerando uma área circular plana de 3,06mm, a força aplicada multiplicada por 10 é igual a pressão intraocular em milímetros de mercúrio (YANOFF; DUKER, 2011). Existem também os tonômetros de não contato como os dispositivos *Ocular Response Analyser (ORA[®])* e o *Corneal Visualization Scheimpflug Technology (CorvisST[®])* que realizam o aplanamento corneal lançando um jato de ar na córnea e medindo a força do jato no momento da aplanção (JEDZIEROWSKA; KOPROWSKI; WRÓBEL, 2014). As imagens geradas pelo dispositivo Corvis são material de trabalho desta tese, então esse aparelho será explicado em detalhes na subseção 2.1.3.

O Corvis além de calcular a pressão intraocular “tradicional” calcula também uma PIO corrigida biomecanicamente (bPIO) que se mostrou menos afetada pelos parâmetros biomecânicos da córnea do que a PIO tradicional (JODA et al., 2015; ELIASY et al., 2018). A geração do bPIO foi baseada em modelos de elementos finitos que compensam os efeitos da espessura central da córnea e da rigidez corneana. Quanto a relação entre a PIO e a espessura corneal existem dois trabalhos que incluem a verificação entre a deformação corneal e a pressão intraocular. O trabalho de Huseynova et al. (2014) analisa o comportamento da deformação corneal de 1262 olhos de 795 pacientes, os dividindo em grupos de pressão intraocular distintos e encontra diferença significativa da amplitude de deflexão do Corvis entre os grupos. Já Bao et al. (2015) analisa 30 olhos de ratos e considera 5 estágios de pressão diferentes e afirma que a bPIO é de alta a moderadamente correlacionada com a maioria das métricas biomecânicas entre elas a amplitude de deflexão.

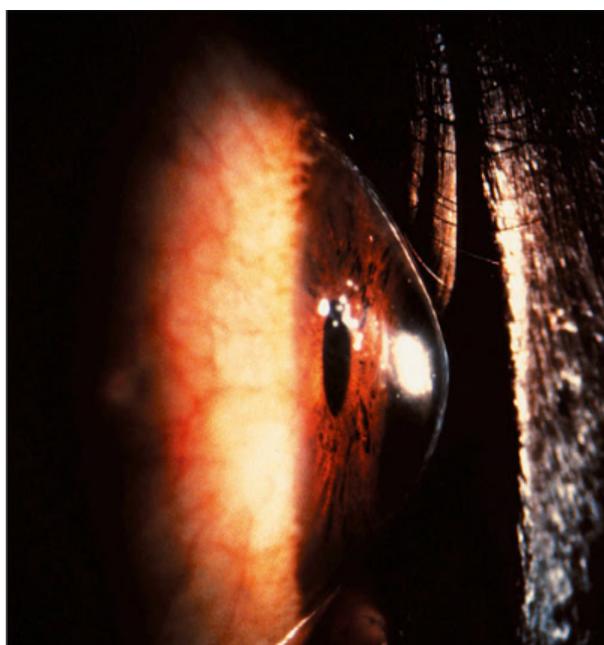
Quando a estrutura da córnea não tem força suficiente para sustentar a pressão intraocular o formato da córnea será alterado pela PIO, essa alteração é chamada de ectasia e ocorre no ceratocone.

1.3 Ceratocone

O ceratocone é uma alteração da forma (distrofia) da córnea não inflamatória e progressiva que provoca o afinamento corneal e conseqüente encurvamento, protrusão

cônica central ou paracentral (RABINOWITZ, 1998). A Figura 4 mostra um exemplo de olho com ceratocone. O processo normalmente inicia no centro da córnea, o estroma degrada e afina, e essa área afetada é projetada para frente gerando um formato de cone (ectasia) pela força exercida pela pressão intraocular (REMINGTON; GOODWIN, 2012). O formato em cone pode surgir em qualquer ponto da córnea, e o centro do cone é a parte mais fragilizada, sendo o ponto de máximo estresse, onde o maior afinamento ocorre. Neste ponto a PIO exerce maior força. Essas mudanças que afetam diretamente a geometria corneal induzem o astigmatismo irregular e miopia, gerando prejuízos na qualidade de visão (KRACHMER; FEDER; BELIN, 1984).

Figura 4 – Aparência clínica do ceratocone.



Fonte: Adaptado de Remington e Goodwin (2012).

O ceratocone é considerado relativamente comum com incidência geral de 1 caso a cada 2000 habitantes (RABINOWITZ, 1998). O ceratocone surge normalmente na adolescência e tem progressão até a vida adulta, onde comumente estaciona, mas a ectasia pode parar de progredir a qualquer momento. Não há uma confirmação quanto a causa do ceratocone, havendo casos de antecedentes familiares ou não e os descendentes são afetados em 10% (KANSKI, 2012).

O tratamento do ceratocone em estágios iniciais ocorre com uso de óculos ou lente de contato rígida. O tratamento chamado *crosslinking* é uma opção para casos leves e moderados, o procedimento utiliza radiação UV-A com a intenção de aumentar a quantidade de ligações entre as fibras colágenas, com consequente modificação da biomecânica da córnea a tornando mais rígida (SORKIN; VARSSANO, 2014). Outra opção de tratamento é o implante de anéis corneanos intraestromais (SHABAYEK; ALIÓ, 2007). Casos muito

desenvolvidos necessitam de transplante de córnea (JHANJI; SHARMA; VAJPAYEE, 2011).

O ceratocone é considerado bilateral, mas normalmente acomete um olho inicialmente, ou seja, atinge de forma assimétrica, ocorrendo disparidade da doença observando os dois olhos. O olho contralateral, o qual o ceratocone ainda não se desenvolveu é chamado de frustro, 50% dos olhos contralaterais desenvolvem ceratocone em 16 anos, sendo os 6 primeiros de maior risco (KANSKI, 2012). Os casos de ectasia de alta assimetria, do inglês *Very Asymmetric Ectasia* (VAE), são casos onde o ceratocone está muito desenvolvido em apenas um olho e o outro não apresenta indícios clínicos da doença. O olho desenvolvido é denominado: VAE-E remetendo a ectasia e o olho contralateral é denominado VAE-NT, em inglês *Very Asymmetric Ectasia with Normal Topography*, pois apresenta informações topográficas normais. A variação VAE-NTT para os casos que apresentam topografia e tomografia regulares, em inglês *Very Asymmetric Ectasia with Normal Topography and Tomography*.

Essa definição dos casos VAE foi inicialmente feita por Ambrósio et al. (2017). Para as pesquisas computacionais voltadas para detecção do ceratocone esses casos são considerados muito relevantes. Acredita-se que o olho *Very Asymmetric Ectasia with Normal Topography* (VAE-NT) possui a doença, mas não apresenta características clínicas ainda descobertas, conseguir distinguir esses casos de casos normais é um grande desafio atual. Avaliaremos aqui alguns desses casos VAE-NT.

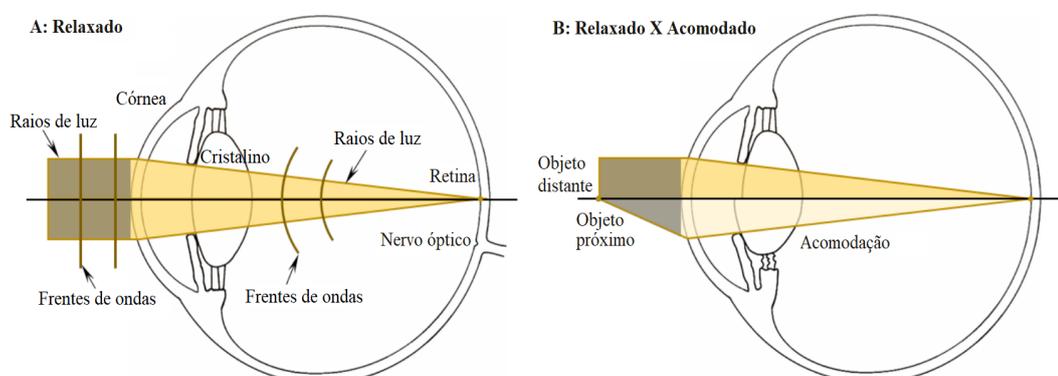
Já existem muitos métodos de análise da córnea que contribuem para detecção do ceratocone: topografia, tomografia, biomecânica. Estes métodos serão explicados em detalhe na fundamentação teórica.

Após essa explicação sobre o ceratocone, voltamos a abordar o funcionamento geral do olho para melhor compreensão do problema de pesquisa. Os raios luminosos atravessam a córnea, o humor aquoso da câmara anterior, a pupila e permeiam o cristalino, também chamado de lente. O cristalino projeta os raios através do humor vítreo até a retina (PUTZ, 2010). A correta formação da imagem neste ponto, na retina, vai depender do funcionamento, formato e posicionamento de todos os elementos do globo ocular (HELENE; HELENE, 2011). O olho tem o poder refrativo de cerca de 65 Dioptrias (D). A dioptria é uma unidade de medida utilizada para identificar a capacidade de uma lente ou meio, de modificar o trajeto da luz, mecanismo chamado de refração (COLENBRANDER, 2011). Utilizamos comumente a expressão graus para identificar as dioptrias. A córnea é responsável por aproximadamente 45D, e cerca de 20D são de responsabilidade do cristalino (PUTZ, 2010). Então esses dois elementos do globo ocular tem grande participação para a formação correta na imagem na retina.

A córnea e o cristalino tem papéis distintos no processo de formação da imagem. A córnea precisa ter transparência e curvatura convexa adequada para focar os feixes

luminosos na pupila. O cristalino por sua vez tem uma mobilidade, uma musculatura capaz de movimentá-lo com precisão, para proporcionar diferentes focos. Esse movimento é chamado de acomodação (HELMHOLTZ; SOUTHALL, 2005). A Figura 5 mostra a formação da imagem comparando o olho relaxado (A) e o olho com acomodação do cristalino (B). A acomodação permite que em cada situação (objeto perto ou longe) que os raios luminosos sejam convergidos corretamente. Quando todo esse mecanismo funciona corretamente os raios de luz são projetados na retina e indicamos que o olho é emetropo, e que há acuidade visual. Ambas as expressões indicam normalidade e boa visão.

Figura 5 – Foco da luz em um olho ideal. A: o olho está relaxado, sem acomodação do cristalino, e focando em um objeto distante. B: O cristalino pode sofrer alteração para proporcionar um poder refrativo adequado para focar raios de luz de objetos distantes ou próximos.



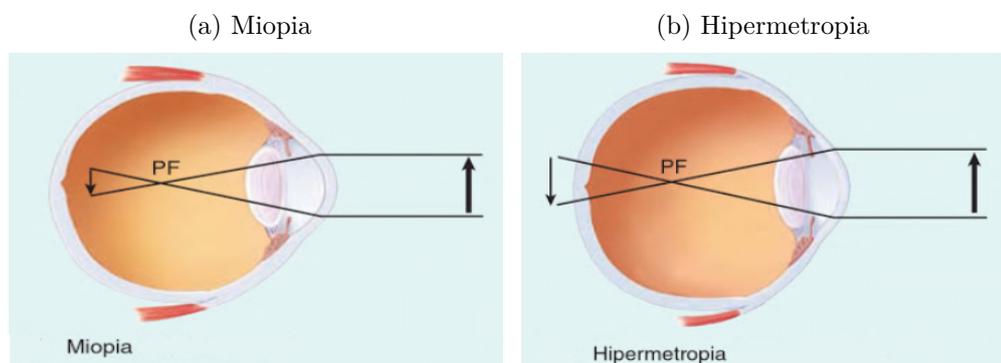
Fonte: Adaptado de Wang (2016).

No olho emetropo, a curvatura da córnea, a convergência do cristalino e toda a estrutura do globo ocular geram a incidência dos raios luminosos, que chegam em formato de frentes de onda, na retina (SCHWIEGERLING, 2000). As frentes de onda são uma representação dos feixes de luz que possuem a mesma fase e comprimento no caminho óptico (JANKOV et al., 2002). A retina é um tecido especializado em converter os estímulos luminosos em corrente elétrica, para isso, possui células chamadas cones e bastonetes que são sensíveis a luz e são interligadas ao nervo óptico (HELMHOLTZ; SOUTHALL, 2005). Quando a Pressão Intraocular (PIO) está alta o nervo óptico pode ser pressionado gerando a doença glaucoma (WEINREB et al., 2007).

Qualquer alteração nessa estrutura apresentada do olho emetropo, pode influenciar a correta projeção dos raios luminosos na retina, prejudicando a acuidade visual. Chamamos de aberrações oculares as alterações que geram algum desvio das frentes de onda que impedem a convergência dos raios de luz na retina (SCHWIEGERLING, 2000). A miopia, a hipermetropia e o astigmatismo são aberrações frequentes (KATZ; TIELSCH; SOMMER, 1997) e são escolhidas aqui como base para explicação das aberrações de alta ordem. Na miopia a imagem é projetada antes da retina, Figura 6a e na hipermetropia a imagem é

projetada após a retina, Figura 6b (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

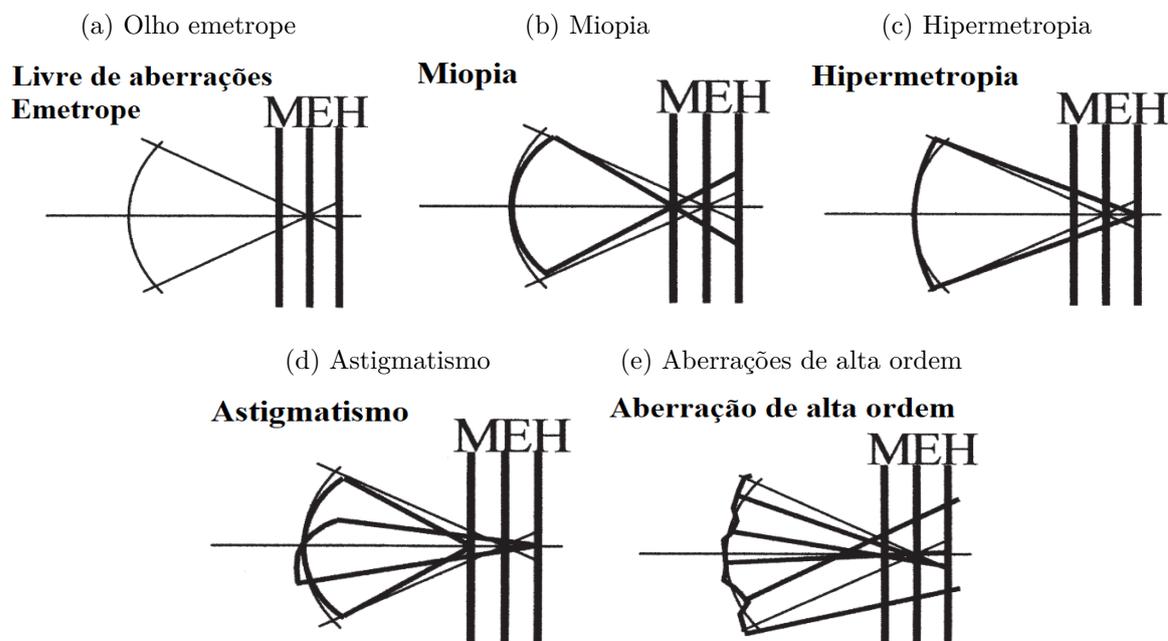
Figura 6 – A formação da imagem nas aberrações: (a) miopia: que ocorre antes da retina; e (b) hipermetropia: que ocorre após a retina.



Fonte: VanPutte, Regan e Russo (2016).

A Figura 7 apresenta uma comparação de um olho emetropo Figura 7a com alguns tipos de aberrações. A coluna de emetropia “E” é comparada com as colunas: “M” que indica o foco da miopia Figura 7b; e “H” que indica o foco quando o olho é hipermetrope Figura 7c. Observe que no caso do astigmatismo Figura 7d; e das aberrações de alta ordem Figura 7e, uma mistura de focos ocorre, comprometendo muito a qualidade da visão.

Figura 7 – Comparação do (a) olho normal - emetropo com as aberrações: (b) miopia, (c) hipermetropia, (d) astigmatismo, (e) aberrações de alta ordem.

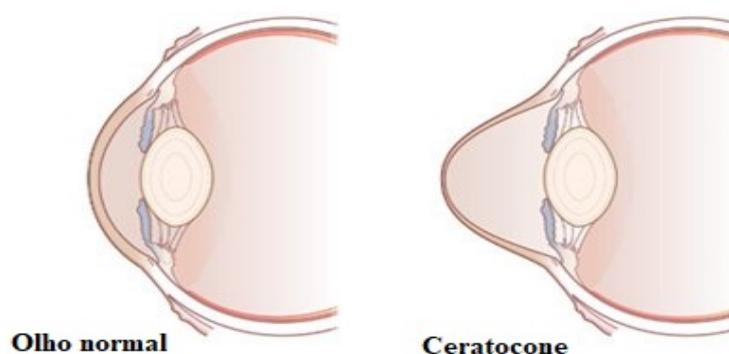


Fonte: Adaptado de Schwiegerling (2000).

Como percebe-se o olho humano é uma estrutura complexa. O globo ocular forma um mecanismo completo de refração e convergência da luz. O oftalmologista tem como

desafio diário ajustar e corrigir esse mecanismo. Este trabalho realiza um estudo sobre o ceratocone, que pode gerar aberrações oculares de alta ordem. O ceratocone é uma desordem progressiva no tecido da córnea com conseqüente afinamento. Quando a córnea não tem resistência suficiente ela é abaulada para frente pela pressão intraocular (RABINOWITZ, 1998). Um olho com ceratocone e outro normal, são comparados na Figura 8. A protusão da córnea para frente, que ocorre no ceratocone, é chamada de ectasia (ROMERO-JIMÉNEZ; SANTODOMINGO-RUBIDO; WOLFFSOHN, 2010). Devido a mudança do formato da córnea, sua capacidade de convergência é alterada, ela torna-se uma lente mais convexa e irregular, pois o afinamento corneal pode ocorrer em diferentes locais da córnea, gerando aberrações de alta ordem como demonstra a Figura 7e.

Figura 8 – Comparação entre olho normal e ceratocone.

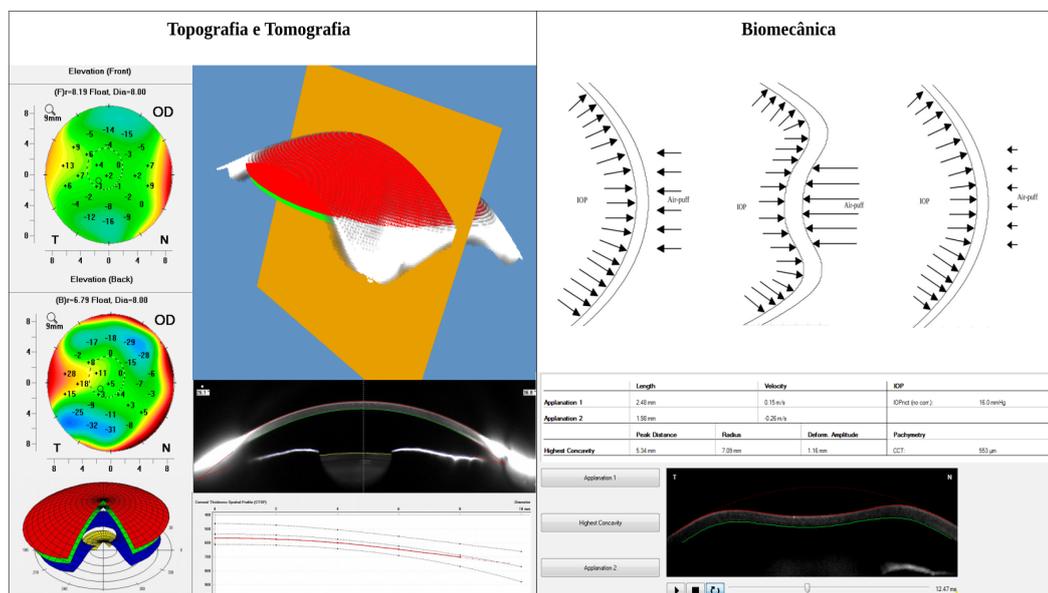


Fonte: Adaptado de America (2018).

Nos estágios iniciais do ceratocone, são prescritas comumente lentes de contato, porém, com a progressão, são necessárias opções cirúrgicas como implante de anéis para sustentação (ZARE; HASHEMI; SALARI, 2007) ou transplante de córnea (JHANJI; SHARMA; VAJPAYEE, 2011). Então não se trata apenas de correção simples, através de óculos ou lente de contato, como as aberrações mais frequentes. Para diagnosticar o ceratocone, existem vários métodos e dispositivos que avaliam a córnea: topografia corneal (RABINOWITZ; MCDONNELL, 1989) e tomografia corneal (AMBRÓSIO et al., 2011). Estes métodos avaliam a córnea de forma estática, e mensuram a espessura e elevação da corneal. Existem formas de analisar a córnea em movimento, esse método é chamado de biomecânica corneal (AMBRÓSIO et al., 2013). A Figura 9, demonstra exames onde a córnea é analisada de forma estática e exames com a córnea em movimento.

Vários trabalhos exploraram essas formas de análise da córnea (topografia, tomografia e biomecânica) através da estatística e também inteligência artificial para a identificação do ceratocone. A topografia corneal (BÜHREN, 2014; LOPES et al., 2015), a tomografia corneal (LOPES et al., 2018) e mesmo mais recente a biomecânica da córnea vem sendo bastante estudada para a detecção do ceratocone (SHETTY et al., 2015; YE et al., 2015; FRANCIS et al., 2017; AMBRÓSIO et al., 2017; LOPES et al., 2017). A justificativa disso

Figura 9 – Exemplo de métodos para avaliação da córnea: topografia, tomografia e biomecânica. A topografia e a tomografia são exames que avaliam a córnea de forma estática, como mostra as imagens a esquerda, avaliando a elevação e espessura corneais, respectivamente. Já a biomecânica analisa a córnea em movimento, como mostra as imagens da direita.



Fonte: Elaborada pela autora.

é que existem achados que confirmam que antes de ocorrer o aparente afinamento corneal, característico do ceratocone, há alterações nas propriedades biomecânicas da córnea. O trabalho de Roberts e Dupps (2014) traz essa afirmação se baseando na análise de modelos de elementos finitos.

O ceratocone em estágio avançado apresenta clara mudança na estrutura corneal, perceptível através de topografia e tomografia. Mas estágios leves, que ainda não apresentam indícios clínicos, denominados subclínicos, são de difícil detecção, conseguir identificá-los é importante devido a alguns fatores, como as opções de tratamentos, que podem reduzir o desenvolvimento, evitando chegar em estágios avançados. Um exemplo de tratamento que vem se expandido atualmente é o *crosslinking* (WOLLENSAK; SPOERL; SEILER, 2003; WOLLENSAK; SPÖRL; SEILER, 2003). O *crosslinking* é um procedimento que aumenta a quantidade de ligações entre as fibras colágenas através do princípio da sensibilização da riboflavina da radiação UV-A, apresentando resultado positivo para o ceratocone (VINCIGUERRA et al., 2009).

Há uma situação importante onde a detecção prévia do ceratocone é necessária. Em casos de pacientes míopes ou hipermetropes, a cirurgia refrativa é uma opção para correção (BECHARA et al., 2009). Existem diversos métodos de cirurgias e várias informações precisam ser consideradas para a decisão cirúrgica, entre elas: idade do paciente, o erro refracional, espessura e curvatura corneais, entre outras (KRACHMER; MANNIS;

HOLLAND, 2010; AMBRÓSIO; BELIN, 2017). Todos esses cuidados pré-operatórios são principalmente devido a possibilidade da complicação cirúrgica chamada de ceratocone iatrogênico (SEILER; QUURKE, 1998; MCLEOD et al., 2000). Como a cirurgia refrativa para correção do grau altera a espessura da córnea, essa alteração pode deixar a córnea frágil e provocar o desenvolvimento da ectasia (BECHARA et al., 2009), quando o ceratocone é provocado ele é chamado de ceratocone iatrogênico ou ectasia iatrogênica.

Mesmo tendo avançando muito as pesquisas nesta área, trabalhos atuais confirmam que a identificação de forma leves ou suspeitas do ceratocone continua sendo um desafio (MARTÍNEZ-ABAD; PIÑERO, 2017; SALOMÃO et al., 2018). Casos de difícil detecção geram dúvidas para os oftalmologistas no momento de avaliação dos candidatos a cirurgia refrativa. Assim é desejável desenvolver índices para detecção do ceratocone que não considerem apenas características da forma da córnea. Alguns trabalhos já apontam essa necessidade (VINCIGUERRA et al., 2018).

O *Corneal Visualization Scheimpflug Technology* (Corvis ST) da Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Alemanha, é um dispositivo que avalia as propriedades biomecânicas da córnea. O Corvis lança um jato de ar na córnea, e uma câmera Scheimpflug de alta velocidade registra uma sequência de imagens do movimento corneal. O dispositivo também mensura a Pressão Intraocular (PIO) e a Pressão Intraocular corrigida biomecanicamente (bPIO).

Existem estudos dedicados a avaliar a deformação corneana apresentada nas imagens do Corvis (KOPROWSKI, 2014; KOPROWSKI et al., 2014) e também investiga sua contribuição para a detecção de ceratocone (KOPROWSKI; AMBRÓSIO, 2015; VINCIGUERRA et al., 2016). Mas observa-se que na literatura não há uma análise quanto a influência da PIO na deformação corneal para detecção do ceratocone. Sabe-se que a mensuração da PIO pode ser afetada pela espessura corneal (KOTECHA et al., 2005; LIU; ROBERTS, 2005; AMARAL et al., 2006; OGBUEHI; OSUAGWU, 2014), e a PIO pode influenciar na deformação da córnea (HUSEYNOVA et al., 2014; BAO et al., 2015). Então é importante investigar o impacto dessa influência na identificação do ceratocone.

Alguns trabalhos constataam a influência da Pressão Intraocular (PIO) no comportamento biomecânico da córnea (ANDERSON; EL-SHEIKH; NEWSON, 2004; ELSHEIKH; WANG; PYE, 2007; ROBERTS, 2014), confirmando a importância de levar em consideração a influência da PIO em análises biomecânicas. Podemos até afirmar que para estudos que analisam a biomecânica corneal, serem comparáveis e até confiáveis, precisam levar em conta a variação da Pressão Intraocular (PIO) de forma intra e/ou interpessoal. O trabalho de Doughty e Zaman (2000) observa a relação entre PIO e espessura corneal e relata achados onde podemos considerar uma relação diretamente proporcional entre a espessura corneal e a PIO. Assim é importante verificar essa relação linear entre a PIO e o comportamento corneal, na detecção do ceratocone. Esses trabalhos citados aqui serão

abordados na fundamentação teórica.

O aparelho Corvis já extrai diversas características da sequência de imagens, usualmente chamadas de parâmetros do aparelho. Será visto na fundamentação teórica que alguns parâmetros se destacam para distinguir olhos normais e com ceratocone. Como as informações relacionadas a Amplitude de Deflexão (AD) e a Velocidade (V) corneal (TIAN et al., 2014b; YE et al., 2015). Este trabalho propõe um método mais elaborado para explorar as informações da AD e V. Neste método esses valores também são tratados para considerar a variação da Pressão Intraocular (PIO). Assim novas informações são desenvolvidas e unidas a informações biomecânicas geradas pelo Corvis, juntos estes dados são usados nesta tese para o desenvolvimento de classificadores para detecção do ceratocone.

Como já comentado, a informação da espessura corneal é fundamental para identificação do ceratocone. A mensuração da espessura corneal é conhecida como paquimetria. O trabalho de Vinciguerra et al. (2018) discute a importância da inclusão de informações paquimétricas na elaboração de índices de identificação de ceratocone que são baseados em biomecânica. O Corvis também calcula informações referentes a espessura da córnea. Então são propostos classificadores baseados em informações biomecânicas para a detecção de ceratocone e em seguida a resposta desses classificadores tem as informações de espessura corneal mensuradas pela Corvis (Perfil Horizontal de Espessura Corneal (PHEC)) integradas.

Todos os experimentos propostos neste trabalho têm como fim garantir a qualidade de visão, garantir que o funcionamento do olho projete corretamente os raios luminosos na retina, gerando uma visão sem distorções. Descobrir novas informações sobre a córnea, é possível proporcionar aos oftalmologistas decisões com mais segurança. Com uma conduta médica adequada à necessidade e realidade de cada paciente, os resultados serão mais eficazes e trarão mais conforto.

1.4 Problema de pesquisa

- Como melhorar a detecção do ceratocone utilizando um método de aprendizagem de máquina com informações exclusivamente biomecânicas?

1.5 Hipóteses

As principais hipóteses propostas neste trabalho são:

1. A compensação da variação da Pressão Intraocular (PIO), nos valores de deformação corneal, pode contribuir para detecção do ceratocone.

2. A compensação da PIO possibilita gerar um novo método de detecção do ceratocone com informações exclusivamente biomecânicas, que seja melhor ou equivalente ao CBI, índice que inclui informações estáticas da córnea.
3. Este novo método de detecção baseado em biomecânica pode ter a acurácia melhorada com a inclusão da informações do Perfil Horizontal de Espessura Corneal (PHEC).

1.6 Objetivos

Objetivo geral é desenvolver um novo método para classificação do ceratocone baseado em informações biomecânicas da córnea, pois existem achados que confirmam que antes de ocorrer o aparente afinamento corneal, característico do ceratocone, há alterações nas propriedades biomecânicas da córnea (ROBERTS; DUPPS, 2014) e em seguida realizar a integração com informações paquimétricas para avaliar o aumento da acurácia. O principal índice biomecânico (VINCIGUERRA et al., 2016) ainda considera informações do formato corneal.

Para isso é proposto um método para pré-processar as imagens do Corvis e outro método para tratar os dados da curvatura corneal, incluindo a compensação da Pressão Intraocular (PIO), pois sabe-se que a PIO influencia na deformação corneal (HUSEYNOVA et al., 2014; BAO et al., 2015) e essa influência ainda não foi avaliada para detecção do ceratocone.

Os objetivos específicos são listados a seguir:

- Realizar o pré-processamento das imagens provenientes do Corvis para identificar o contorno corneal, baseando-se nos métodos de referência existentes na literatura;
- Propor um método mais detalhado do que existe na literatura para explorar as informações de Amplitude de Deflexão (AD) e Velocidade (V) corneais;
- Propor o cálculo da compensação da variação por paciente da PIO e bPIO nos valores de Amplitude de Deflexão (AD) e a Velocidade (V) corneal;
- Unir as novas informações biomecânicas propostas e as informações biomecânicas existentes no Corvis para desenvolver classificadores exclusivamente biomecânicos;
- Comparar resultados com *Corvis Biomechanical Index* (CBI) (VINCIGUERRA et al., 2016);
- Integrar informações de espessura do Corvis aos resultados dos classificadores biomecânicos e avaliar a acurácia.

1.7 Contribuições

Abaixo são listadas as contribuições desta tese:

1. A principal contribuição deste trabalho é desenvolver um método para detecção do ceratocone com informações exclusivamente biomecânicas, que seja equivalente ou melhor ao índice existente na literatura, pois o ceratocone antes de provocar alterações no formato da córnea gera alterações biomecânicas (ROBERTS; DUPPS, 2014). O principal índice biomecânico (VINCIGUERRA et al., 2016) ainda considera informações do formato corneal.
2. Observar a influência da variação por exame da Pressão Intraocular (PIO) no movimento corneal, para detecção do ceratocone. Pois já se sabe que há relação significativa da PIO, tanto com a Amplitude de Deflexão (AD), e com a Velocidade (V) corneal (HUSEYNOVA et al., 2014; BAO et al., 2015), mas nenhum trabalho anterior propôs tratamento dessa influência na deformação corneal e verificou a resposta para detecção do ceratocone.
3. Tanto a Amplitude de Deflexão (AD) com a Velocidade (V) corneal já são reconhecidas como significantes para distinguir entre olhos normais e com ceratocone (TIAN et al., 2014b; YE et al., 2015). Este trabalho propõe novos métodos para explorar essas informações do movimento corneal.
4. Também é uma contribuição deste trabalho, avaliar se a inclusão de informações do Perfil Horizontal de Espessura Corneal (PHEC) em método de detecção baseado em informações biomecânicas podem trazer melhores resultados, como indicado por Vinciguerra et al. (2018).

1.8 Organização do Texto

Este trabalho divide-se em sete capítulos. Neste capítulo de introdução são apresentadas as motivações da pesquisa, introduzindo conceitos básicos e fazendo uma contextualização do problema. Também é apresentado o problema, as hipóteses, os objetivos e as contribuições da tese.

No Capítulo 2 apresenta a fundamentação teórica e a revisão do estado da arte sobre o problema de pesquisa. Então tem-se uma explicação mais detalhada sobre a córnea, sobre a pressão intraocular, as formas de análise da córnea, a biomecânica, sobre o ceratocone e também sobre o dispositivo Corvis. São apresentados os trabalhos relacionados ao processamento das imagens geradas pelo Corvis, que são as referências para o método de processamento proposto. Apresentando também os trabalhos relacionados a detecção

do ceratocone, identificando e discutindo os principais trabalhos relacionados ao problema da tese.

No Capítulo 3 explica o método de processamento das imagens proposto que se baseia nos principais trabalhos da literatura. Intitulamos pré-processamento todos os passos necessários para identificação correta da curvatura corneal nas imagens. Então propomos aqui um método que inclui vários passos como: filtro de mediana, detecção de bordas Canny, dilatação, tratamento e validação da curvatura. Além do procedimento necessário de remoção do movimento do olho.

No Capítulo 4 os dados extraídos das imagens são processados. Gerando os sinais de amplitude de deformação máxima (AD), sua versão normalizada (AD_n) e o sinal de velocidade (V). Então é proposta uma análise dos intervalos dos três sinais gerados (AD, AD_n e V). Neste capítulo o método de compensação da pressão intraocular também é apresentado e assim são geradas novas informações biomecânicas da córnea.

O Capítulo 5 apresenta o método para desenvolvimento dos classificadores. Estes são baseados em função discriminante e seleção de atributos. Para o treinamento são utilizadas as novas informações biomecânicas proposta no Capítulo 4 e as existentes calculadas pelo aparelho. Três abordagens são propostas para comparação: (1) novas informações sem a compensação da PIO mais os parâmetros biomecânicos do Corvis; (2) novas informações compensadas pela PIO mais os parâmetros biomecânicos do Corvis não relacionados a PIO; e (3) novas informações compensadas pela bPIO mais os parâmetros biomecânicos do Corvis não relacionados a PIO. Em seguida, os resultados de cada abordagem são integrados aos dados de espessura gerados pelo Corvis.

O Capítulo 6 apresenta os experimentos e resultados, indicando as taxas de avaliação dos modelos desenvolvidos em cada abordagem. Neste capítulo também apresenta a comparação dos resultados dos classificadores com o *Corvis Biomechanical Index* (CBI).

A tese é então finalizada com o Capítulo 7, onde são apresentadas as considerações finais e uma discussão sobre os trabalhos futuros.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E TRABALHOS RELACIONADOS

No presente trabalho é proposto métodos para: extração de características das imagens do Corvis; processamento dessas características; e desenvolvimento de classificadores para detecção de ceratocone.

Este capítulo destina-se a apresentar a teoria e o estado da arte sobre o a detecção do ceratocone através da biomecânica e sobre o processamento das imagens do Corvis. Explicando os fundamentos necessários para compreensão dos métodos propostos, como conceitos sobre a estrutura ocular, o equipamento Corvis e os métodos existentes hoje para o processamento das imagens do Corvis e para detecção do ceratocone.

2.1 Fundamentação teórica

Com a intenção de apresentar os conceitos básicos para compreensão do problema e dos métodos propostos, iniciamos explicando os meios de avaliação da córnea existentes hoje para sua detecção na subseção 2.1.1. Entre os meios de análise da córnea, é interesse desta tese, a biomecânica corneal que será detalhada na subseção 2.1.2. Dando continuidade, a subseção 2.1.3 explica o aparelho Corvis e os parâmetros de saída do aparelho, informações também utilizadas no método proposto de desenvolvimento de classificadores para detecção do ceratocone.

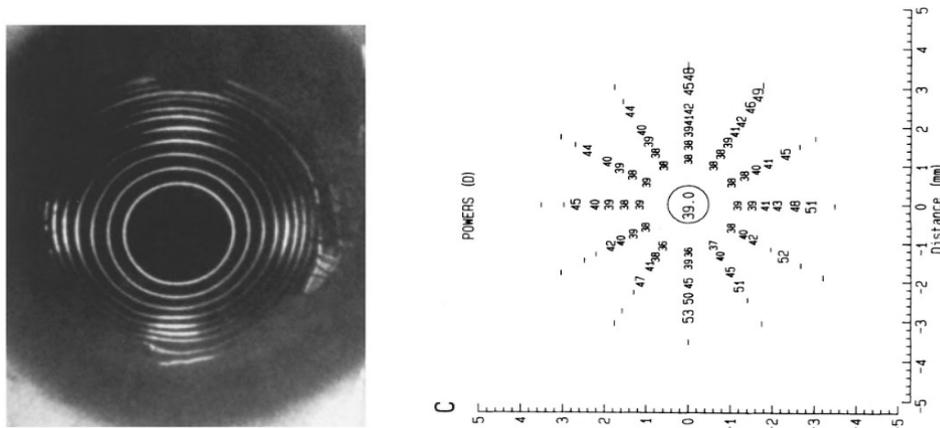
2.1.1 Métodos de análise da córnea

Os métodos que analisam e geram dados da córnea mais utilizados para o diagnóstico do ceratocone são a topografia corneal, a tomografia corneal e a biomecânica corneal (CARNEIRO-FREITAS et al., 2017). Um resumo de cada um desses métodos será explicado a seguir para melhor compreensão e discussão dos dados utilizados nesta tese.

A topografia é de grande importância na caracterização do formato da córnea, ela representa a superfície anterior corneal através de mapas de curvatura (KLYCE, 1984). Ela é importante para o diagnóstico de doenças da córnea como o ceratocone e também para o planejamento da cirurgia (RABINOWITZ; MCDONNELL, 1989; WILSON; AMBROSIO, 2001). Aparelhos como EyeSys Vision[®] realiza a topografia corneal, Figura 10.

A tomografia corneal analisa não só a curvatura anterior da córnea, mas as duas superfícies anterior e posterior, fazendo assim um levantamento paquimétrico completo da córnea, Figura 11. A tomografia cria um mapa 3D a partir de diversas fotos de cortes transversais da córnea, gerando informações como o mapa da espessura corneal e indicando valores máximo e mínimo de espessura (BELIN; KHACHIKIAN; AMBROSIO,

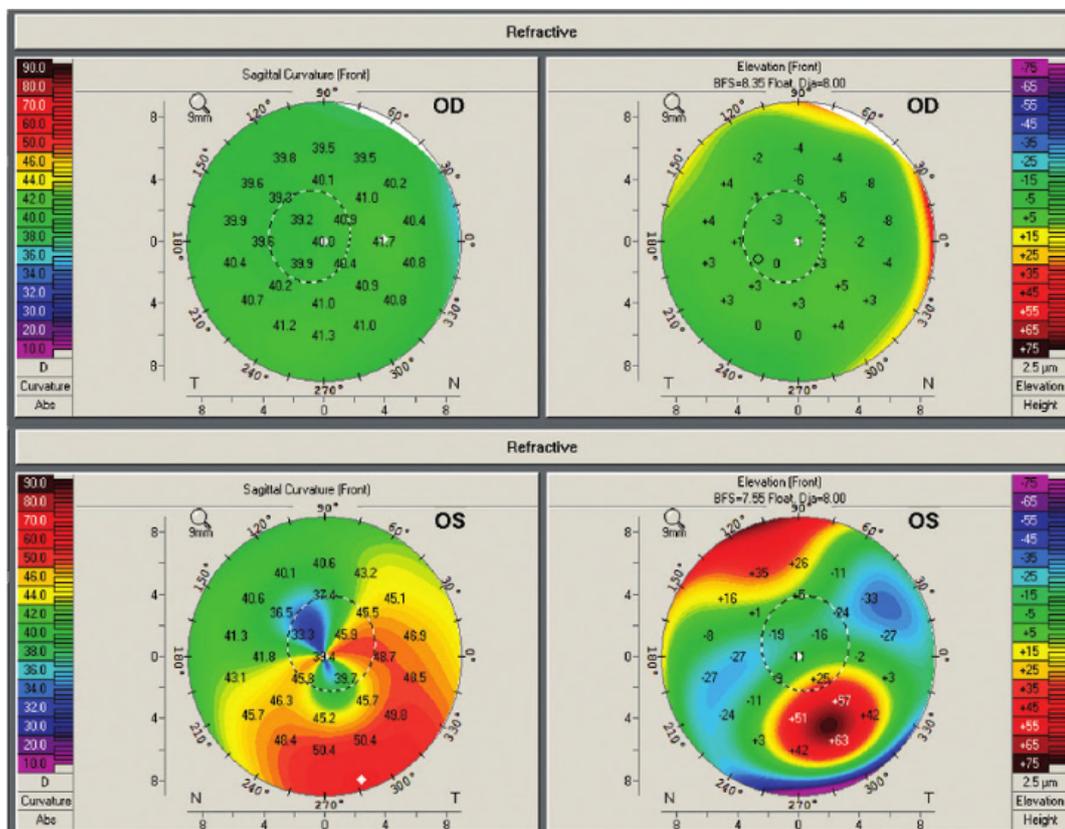
Figura 10 – Exemplo de topografia.



Fonte: Schanzlin e Robin (1992).

2012; SINJAB, 2018). Aparelhos como Orbscan[®] (Bausch Lomb), Pentacam[®] (Oculus) e Visante OCT[®] (Carl Zeiss Meditec) realizam a tomografia corneal mensurando de 8 a 9 mm de diâmetro da visão frontal da córnea. Este exame é muito importante para detecção do ceratocone (AMBRÓSIO et al., 2011; VALBON et al., 2014).

Figura 11 – Exemplo de tomografia, comprando olho de paciente assintomático (superior) e um olho com ceratocone (inferior).



Fonte: Adaptado de Belin, Khachikian e Ambrosio (2012).

Todos esses métodos de análise da córnea descritos até o momento: topografia e tomografia, realizam análise da córnea estática, mas o material da córnea possui características de elasticidade e resistência que podem ser avaliados pela análise da biomecânica corneal, como a problemática desta tese está relacionada a biomecânica corneal, esse método de análise será abordado na sessão a seguir subseção 2.1.2 pois merece uma descrição mais detalhada.

2.1.2 Biomecânica corneal

A mecânica é a parte da física que estuda o movimento e as forças que criam movimento. Forças agindo em estruturas vivas podem criar movimento, que é o foco do estudo da biomecânica. Essa área prove ferramentas conceituais e matemáticas para entender como os sistemas vivos se movem (KNUDSON, 2003). O estudo da biomecânica corneal é uma área de pesquisa que vem evoluindo muito nos últimos anos.

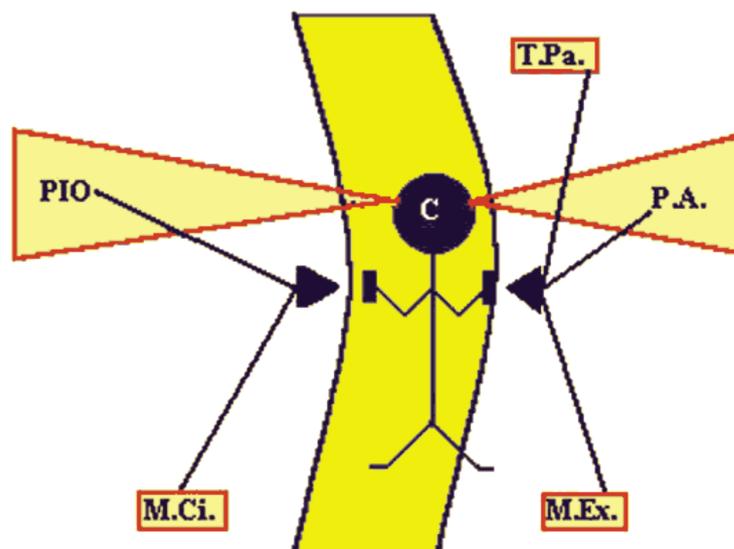
Existem vários conceitos que podem ser utilizados para caracterizar o comportamento de materiais biológicos. No estudo da biomecânica da córnea normalmente focamos em observar sua elasticidade e viscosidade. A córnea é considerada viscoelástica, apresentando as suas características viscosidade e elasticidade. A viscosidade é a característica de materiais que se movem após a aplicação de uma força externa e não retornam ao seu estado natural quando é cessada a aplicação da força. A elasticidade é a habilidade de um material retornar ao seu estado original após a aplicação de uma força de deformação externa (ROBERTS; LIU, 2017). Observa-se na literatura o uso dos termos córnea mais rígida ou menos rígida, que irá identificar esse balanço de mais ou menos elasticidade e viscosidade.

Compreender a características do tecido corneal, a estruturação de suas fibras, podem contribuir para o melhor entendimento das suas propriedades biomecânicas. Vimos que a córnea tem cinco camadas onde uma delas, o estroma, tem maior espessura que os demais. O estroma é formado por 250 a 400 lamelas de colágeno, tendo no terço mais superficial lamelas mais compactadas em comparação as lamelas mais profundas. O estroma é o principal responsável pela força/resistência corneal (MAURICE, 1957; KOMAI; USHIKI, 1991).

TORRES et al. (2005) reúnem e ilustram de forma bem explicativa os fatores que influenciam a biomecânica corneal, e os fatores responsáveis pelo equilíbrio dinâmico da córnea. Esse trabalho elenca 7 fatores e os divide em fatores intraoculares: (1) espessura da córnea e (2) densidade e padrão de entrelaçamento das fibras colágenas; e extraoculares: (1) Pressão Intraocular (PIO), (2) Pressão Atmosférica (P.A.), (3) pressão exercida pelas pálpebras (T.P.A), (4) pressão exercida pelos músculos extraoculares (M.Ex.) e (5) pressão exercida pelo músculo ciliar (M.Ci.), como mostrado na Figura 12. Entre os fatores extraoculares a PIO é reconhecida como o mais importante e a pressão atmosférica é o

fator menos relevante (TORRES et al., 2005).

Figura 12 – Fatores que influenciam a estabilidade da estrutura da córnea. Fatores extraoculares: Pressão Intraocular (PIO), pressão atmosférica (P.A.), pressão exercida pelas pálpebras (T.P.A), pressão exercida pelos músculos extraoculares (M.Ex.) e pressão exercida pelo músculo ciliar (M.Ci.). Fatores intraoculares: espessura da córnea e densidade e padrão de entrelaçamento das fibras colágenas.



Fonte: TORRES et al. (2005).

Outros fatores também podem influenciar a biomecânica corneal, como confirmado por Elsheikh et al. (2007) que observou uma aumento na rigidez da córnea com o envelhecimento.

Vários experimentos já estudaram a relação entre a biomecânica corneal a PIO. O foco de todos os experimentos foi observar a “reação da córnea, suas propriedades biomecânicas, em situações de redução ou elevação da PIO.

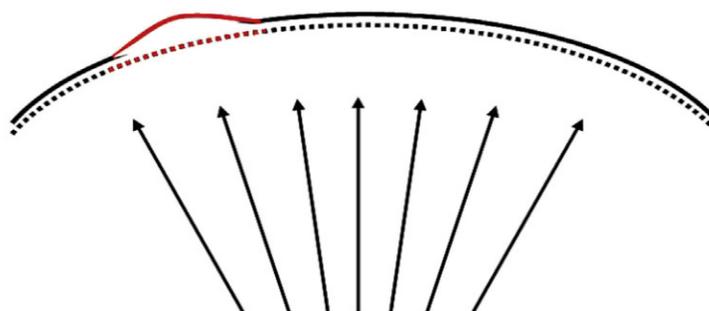
O trabalho de Anderson, El-Sheikh e Newson (2004) propõe o estudo da reação do tecido corneal usando um equipamento de teste de inflação. Vinte córneas de porcos foram avaliadas, elas são acopladas a uma câmara que permitia o aumento e a redução da pressão, enquanto são monitoradas. O estudo encontra uma reação corneal de rigidez com o aumento da pressão, a rigidez tem um aumento que inicia discreto, mas com a elevação da pressão rapidamente a rigidez se eleva. O trabalho de Elsheikh, Wang e Pye (2007) confirma os achados de Anderson, El-Sheikh e Newson (2004) avaliando o comportamento em amostras de olhos humanos.

O trabalho de Roberts (2014) estuda a rigidez corneal em função da PIO, em modelos 2D e olhos hipotéticos. Este trabalho propõe a avaliação de córneas menos rígidas e mais rígidas. Em todos os casos a uma relação direta entre o aumento da PIO e o

aumento da rigidez. Confirmando o poder da PIO em alterar as propriedades biomecânicas da córnea e a importância do estudo da influência da PIO em trabalhos que envolvem a biomecânica corneal. Todos os trabalhos encontrados que relacionam a biomecânica corneal e a PIO confirmam a influência da PIO no comportamento corneal.

Quando a córnea está acometida pelo ceratocone uma instabilidade biomecânica ocorre, pois suas fibras colágenas apresentam uma desorganização na orientação (DAXER; FRATZL, 1997). As propriedades biomecânicas da córnea quando apresenta ceratocone são significativa diminuição da resistência, tornando-se menos rígida (BARBARA, 2012; ROBERTS; DUPPS, 2014). A Figura 13, mostra o módulo de elasticidade corneal com uma área comprometida.

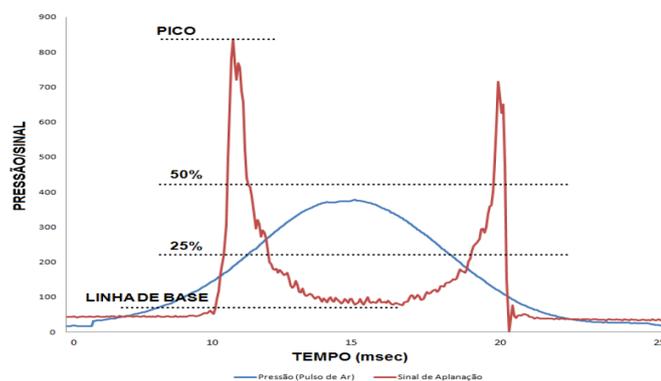
Figura 13 – A córnea com uma área fraca de menor módulo de elasticidade (vermelho) cercada por áreas de maior módulo de elasticidade (preto). Irá esticar-se em maior extensão quando colocada sob a mesma carga de pressão intra-ocular. Maior deformação ocorre na região mais fraca, que está exagerado nesta ilustração.



Fonte: Roberts e Dupps (2014).

Nos últimos anos houve um crescente interesse nas propriedades biomecânicas da córnea. Até 2005 não existia nenhum equipamento, que permitisse na prática clínica, avaliar as características biomecânicas. Todos os experimentos até essa época eram feitos *in vitro* (BARBARA, 2012), mas já existiam trabalhos mais antigos que afirmavam que as córneas com ceratocone eram mais fracas (NASH; GREENE; FOSTER, 1982). Mas só com a chegada do primeiro dispositivo comercialmente disponível, em 2005, chamado *Ocular Response Analyser* (ORA), mais pesquisas começaram a ser desenvolvidas.

O ORA da empresa Reichert, é um tonômetro de não contato que lança um jato de ar e possui um sistema infravermelho eletro-óptico que grava o processo de deformação da córnea, transformando em um sinal de aplanção (LUCE, 2005). A pressão aplicada é variável e também é registrada. A Figura 14 mostra esses dois sinais: pressão e aplanção. Vários parâmetros são calculados baseando-se neles, alguns parâmetros são baseados nos picos, outros nos 25% ou 50% da curva de aplanção.

Figura 14 – Curvas de pressão e aplanção geradas pelo *Ocular Response Analyser* (ORA).

Fonte: Ventura (2013).

Informações da biomecânica da córnea extraídas do ORA foram exploradas através de aprendizagem de máquina para detecção do ceratocone (LEÃO, 2013; VENTURA, 2013). O primeiro trabalho de Leão (2013) gerou novas informações baseando-se nas curvas de pressão e aplanção, através da decomposição Wavelet do sinais. O segundo de Ventura (2013) fez uma análise dos parâmetros já calculados pelo ORA com seleção de atributos. O trabalho de Luz et al. (2016) uniu dados do ORA com dados de tomografia, aplicando regressão logística.

A PIO mensurada pelo ORA foi comparada a PIO mensurada por outro tonômetro tradicional, o tonômetro de Goldmann, e resultados obtidos mostram que não há diferença estatística significativa entre as mensurações dos dois equipamentos (OGBUEHI; OSU-AGWU, 2014). Alguns trabalhos realizam comparação dos parâmetros gerados pelo ORA entre olhos normais e olhos com ceratocone (LUZ et al., 2013; FONTES et al., 2010) e confirmam que alguns parâmetros apresentam diferença estatística entre olhos normais e olhos com ceratocone, confirmando que os dados gerados pelo ORA podem contribuir para detecção do ceratocone (VENTURA, 2013).

O trabalho de Jedzierowska, Koprowski e Wróbel (2014) trás uma visão geral do estudo da biomecânicas até 2014. Neste período o segundo aparelho, que foi lançado em 2010, é um dispositivo apto a avaliar a deformação corneal através de uma câmera de alta velocidade (ROBERTS; DUPPS JR.; DOWNS, 2018). Chamado Corvis ST da empresa Oculus, a subseção 2.1.3 irá tratar especificamente desse aparelho.

Achados recentes afirmam que antes de ocorrer alterações na topografia e tomografia corneal, há alterações nas propriedades biomecânicas da córnea nos casos com ceratocone (ROBERTS; DUPPS, 2014). Esses achados motivaram os estudos das propriedades da córnea em movimento. Para continuar explorando a biomecânica corneal novas tecnologias estão sendo desenvolvidas como a Elastografia Ultrassônica, Microscopia de Brillouin (SCARCELLI et al., 2014; YUN; CHERNYAK, 2018) e a Ultrassonografia de

Alta Frequência (MERCATELLI et al., 2017).

2.1.3 Corvis

O *Corneal Visualization Scheimpflug Technology* (Corvis ST) da Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemanha, é um dispositivo que avalia a resposta biomecânica da córnea usando uma câmera Scheimpflug de alta velocidade que tira 140 imagens 2D da córnea em escala de cinza em cerca de 32 milissegundos durante a deformação sob um jato de ar (HONG et al., 2013). O jato lançado é padrão em cada exame e tem pressão máxima de 25 kPa, o jato vai aumentando gradativamente e quando chega ao seu máximo, reduz gradativamente. A fonte de luz do aparelho é LED azul com ondas de 455 nm (AMBRÓSIO et al., 2013). A Figura 15 mostra imagens do aparelho Corvis ST.

Figura 15 – Aparelho Corvis ST.

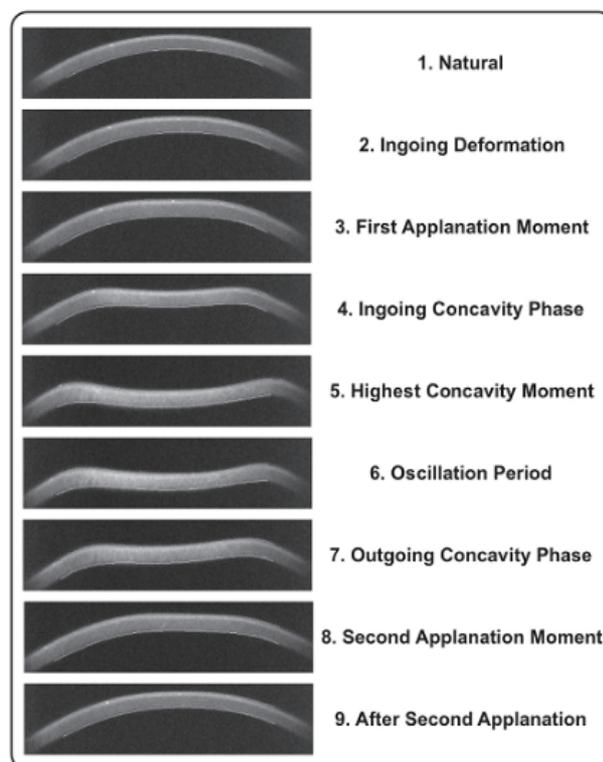


Fonte: Adaptado de OCULUS Optikgeräte (2019).

O aparelho faz uma cobertura de 8,5mm horizontalmente da córnea, iniciando a gravação antes do lançamento do jato, registrando a córnea em seu estado normal; depois passando pela sua primeira aplanção; continuando seu movimento; chegando a sua concavidade máxima; e depois sem a influência do jato, voltando ao seu estado normal, passando pelo segundo momento de aplanção (AMBRÓSIO et al., 2013). A Figura 16 apresenta essa sequência das fases do exame.

O dispositivo registra as imagens do movimento da córnea e estima a pressão intraocular a partir dos primeiros dados de aplanção. O Corvis ST também mede vários parâmetros biomecânicos relacionados à Deformação da Resposta Corneana (DRC) (do inglês *Deformation Corneal Response* (DCR)) e ao Perfil Horizontal da Espessura Corneal (PHEC) (do inglês *Horizontal Corneal Thickness Profile* (HCTP)). Esses dados são limitados à seção horizontal central da córnea, que é diferente da tomografia e topografia que realizam medidas tridimensionais.

Figura 16 – Imagens geradas pelo Corvis, apresentando momentos marcados do exame.



Fonte: Ambrósio et al. (2013).

O próprio software do dispositivo mensura vários parâmetros relacionados à deformação e espessura da córnea com base nas imagens. Jedzierowska, Koprowski e Wróbel (2014) faz uma revisão dos equipamentos biomecânicos e inclui a lista dos parâmetros gerados pelos Corvis em 2014. Neste momento apenas os parâmetros iniciais existiam: DA (mm), Radius (mm), A1 length (mm), A2 length (mm), A1 velocity (m/s), A2 velocity (m/s), Peak distance (mm), A1 time (ms), A2 time (ms), HC time (ms) e Pachy (μm), como mostrado na Tabela 1. Vellara e Patel (2015) também faz uma revisão no ano seguinte que apresenta os mesmos parâmetros do Corvis. Utilizaremos os nomes dos parâmetros em inglês como padrão nesta tese.

Observa-se que no início apenas a amplitude de deformação era elencada como parâmetro. Há uma diferença entre amplitude de deformação e Amplitude de Deflexão (AD). A deformação mensura todo o movimento realizado pela córnea nas imagens, já a amplitude de deflexão mensura apenas o movimento da córnea. Para isso é necessário um tratamento para remoção do movimento do olho. Discutiremos em detalhes sobre essa diferença, com o foco do processamento de imagem necessário para realizar essa distinção, na subseção 2.2.4.

A maioria desses parâmetros foram definidos baseando-se nos momentos chaves do

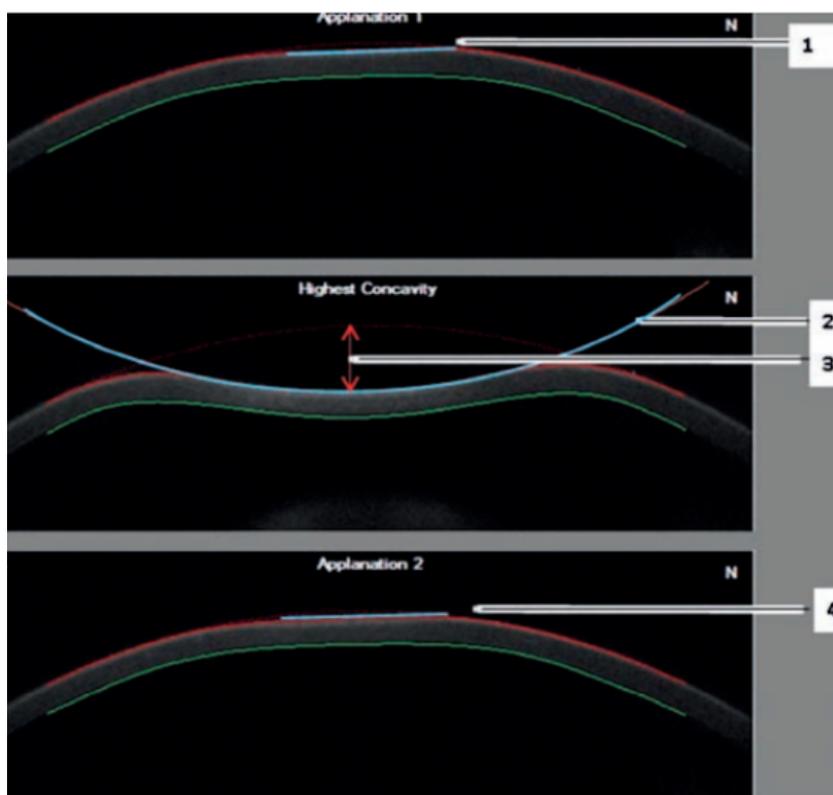
Tabela 1 – Parâmetros derivados do Corvis em 2014.

Parâmetro	Descrição
DA (mm)	Amplitude de deformação
Radius (mm)	Raio de curvatura no momento da maior concavidade
A1 length (mm)	Comprimento da córnea achatada na primeira aplanação
A2 length (mm)	Comprimento da córnea aplainada na segunda aplanação
A1 velocity (m/s)	Velocidade do ápice corneano na primeira aplanação
A2 velocity (m/s)	Velocidade do ápice corneano na segunda aplanação
Peak distance (mm)	Distância entre os dois ápices da córnea no momento da maior concavidade
A1 time (ms)	Tempo desde o início até a primeira aplanação
A2 time (ms)	Tempo de começar até o segunda aplanação
HC time (ms)	Tempo desde o início até a mais alta concavidade da córnea ser atingida
Pachy (μm)	Espessura corneal central (ECC)

Fonte: Parcialmente traduzida de Jedzierowska, Koprowski e Wróbel (2014)

exame, o momento da primeira e segunda aplanação e o momento de maior concavidade. Algumas informações em cada momento chave são calculadas como o tempo até a córnea alcançar a primeira aplanação, a velocidade ao chegar na primeira aplanação, o tamanho da primeira aplanação, entre outros. O Corvis também calcula uma informação da córnea parada/estática que é a paquimetria, o parâmetro Pachy.

Figura 17 – Explicação de alguns parâmetros do Corvis. (1) tamanho da primeira aplanação; (2) raio na maior concavidade; (3) amplitude de deformação; e (4) tamanho da segunda aplanação.



Fonte: ROBERTS, DUPPS JR. e Downs (2018).

Com o avanço dos estudos sobre biomecânica corneal vários novos parâmetros foram surgindo, isso será bem observado nos artigos relacionados a análise da repetibilidade dos parâmetros. Avaliar a repetibilidade e a reprodutibilidade dos parâmetros é fundamental, essas investigações irão verificar se há variação nas mensurações do mesmo olho em momentos ou equipamentos distintos. A repetibilidade avalia medições do mesmo paciente no mesmo aparelho em momentos diferentes. Já a reprodutibilidade avalia a mensuração do mesmo paciente em equipamentos diferentes (WERKEMA, 2013).

Vários trabalhos avaliam a repetibilidade e/ou a reprodutibilidade dos parâmetros (HON; LAM, 2013; ALI et al., 2014; LOPES et al., 2017; MIKI et al., 2017). O trabalho de Hon e Lam (2013) avalia a repetibilidade e reprodutibilidade, utilizando 2 equipamentos e duas avaliações de 37 pacientes, 10 parâmetros do Corvis incluindo a amplitude de deformação foram analisados. O trabalho de Ali et al. (2014) avalia 12 parâmetros e destaca a amplitude de deformação como muito reprodutível, realiza análise apenas a repetibilidade de 3 mensurações em 22 pacientes saudáveis. Lopes et al. (2017) avalia apenas parâmetros relacionados a deformação corneal, avaliando 9 parâmetros, também realiza ambas as análises repetibilidade e reprodutibilidade, com 3 equipamentos e 3 medições, de 32 olhos normais.

O trabalho de Miki et al. (2017) faz a análise apenas da repetibilidade de 35 parâmetros. Os parâmetros relacionados a amplitude de deformação ou amplitude de deflexão apresentam repetibilidade aceitável em todos os artigos. O trabalho de Kosker et al. (2018) avalia apenas repetibilidade da espessura corneal central (ECC) mensurada pelo Corvis, comparando com outros tomógrafos corneais, e conclui que a repetibilidade do Corvis para medição da ECC é boa e que comparando-a aos demais topógrafos pode ser considerada uma alternativa para a prática clínica.

Alguns trabalhos propõe novos parâmetros baseados nas imagens do Corvis (ROBERTS et al., 2017). Então, como percebe-se no histórico de publicações, novos parâmetros vão sendo incluídos no software do aparelho. Iniciando com poucos parâmetros (11), como listados na Tabela 1. Atualmente o software calcula 38 parâmetros. A Tabela 2 apresenta a lista dos parâmetros atuais, que são os parâmetros disponíveis na versão do Corvis ST 1.3b1723.

2.2 **Trabalhos relacionados**

Nesta seção será apresentado um levantamento do estado da arte em relação ao processamento das imagens do Corvis, subseção 2.2.1, e também os métodos existentes para detecção do ceratocone, subseção 2.2.3.

Tabela 2 – Descrição dos parâmetros de saída do Corvis.

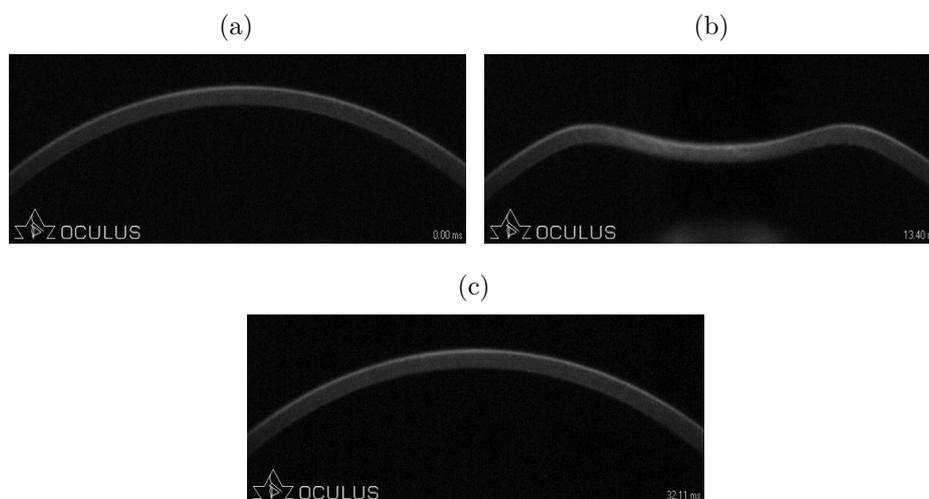
Grupo	Nome do parâmetro	Descrição
PIO	IOP	Pressão intraocular [mmHg]
	bIOP	Pressão intra-ocular corrigida biomecanicamente
Primeira aplanação	A1 Time	Tempo em que ocorre a primeira aplanação [ms]
	A1 Velocity	Velocidade da primeira aplanação [m / s]
	A1 Deflection Amp	Amplitude de deflexão na primeira aplanação [mm]
	A1 Deflection Length	Comprimento de deflexão na primeira aplanação [mm]
	A1 Deflection Area	Área de deflexão na primeira aplanação [mm ²]
	A1 dArc Length	Mudança no comprimento do arco (comprimento ao longo da linha curva) na primeira aplanação [mm]
	A1 Deformation Amp	Amplitude de deformação na primeira aplanação [mm]
Segunda aplanação	A2 Time	Tempo que ocorre a segunda aplanação [ms]
	A2 Velocity	Velocidade na segunda aplanação [m / s]
	A2 Deflection Amp	Amplitude de deflexão na segunda aplanação [mm]
	A2 Deflection Length	Comprimento de deflexão na segunda aplanação [mm]
	A2 Deflection Area	Área de deflexão na segunda aplanação [mm ²]
	A2 dArc Length	Mudança no comprimento do arco (comprimento ao longo da linha curva) na segunda aplanação [mm]
	A2 Deformation Amp	Amplitude de deformação na segunda aplanação [mm]
Maior concavidade	HC Time	Tempo que ocorre maior concavidade [ms]
	HC Deflection Amp	Amplitude de deflexão na maior concavidade [mm]
	HC Deflection Length	Comprimento de deflexão na maior concavidade [mm]
	HC Deflection Area	Área de deflexão na maior concavidade [mm ²]
	HC dArc Length	Mudança no comprimento do arco (comprimento ao longo da linha curva) na maior concavidade [mm]
	HC Deformation Amp	Amplitude de deformação na maior concavidade [mm]
	Radius	Raio da córnea no momento da maior concavidade [mm]
Raio	Max InverseRadius	O raio corneano inverso máximo [mm ⁻¹]
	Integrated Radius	Raio integrado (área sob a curva do raio inverso vs. tempo) [mm ⁻¹]
	Whole Eye Movement	O movimento máximo do olho inteiro [mm]
Movimento do olho	Max ms	Tempo que ocorre movimento máximo do olho inteiro [ms]
	Whole Eye Movement	Tempo que ocorre movimento máximo do olho inteiro [ms]
Deformação e deflexão	Def Amp Max	A amplitude de deformação máxima [mm]
	DA Ratio Max 2mm	Relação entre amplitude de deformação no ápice em 2 mm nasal e temporal
	DA Ratio Max 1mm	Relação entre amplitude de deformação no ápice em 1 mm nasal e temporal
	Deflection Amp Max mm	A amplitude máxima de deflexão [mm]
	Deflection Amp Max ms	Tempo que ocorre a máxima amplitude de deflexão [ms]
Outros	dArcLengthMax	A distância máxima ao longo da linha curva [mm]
	Peak Dist	Distância entre picos [mm]
	SPA1	(Pressão ajustada em A1 - bIOP) / A1 Deformation Amp
Perfil Horizontal de Espessura Corneal (PHEC)	Pachy	Paquimetria [µm]
	PachySlope	Inclinação da paquimetria [µm]
	ARTh	Espessura relacional de Ambrósio para o meridiano horizontal

Fonte: Elaborada pela autora.

2.2.1 Processamento das Imagens do Corvis

Como comentado na fundamentação teórica, especificamente na subseção 2.1.3, o Corvis gera uma sequência de 140 imagens em escala de cinza. A Figura 18 apresenta exemplo de imagens de um exame, com início Figura 18a, meio Figura 18b e fim Figura 18c. Estágios do movimento corneal provocado pelo jato de ar.

Figura 18 – Exemplo de imagens geradas pelo Corvis: (a) primeira imagem do exame; (b) imagem intermediária com deformação da córnea; e (c) imagem final do exame.



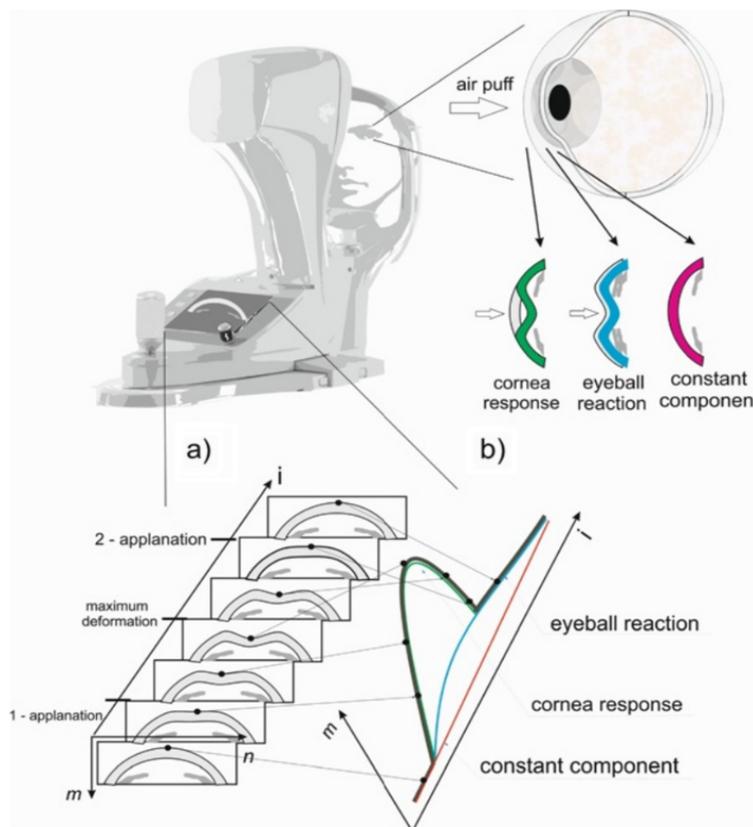
Fonte: Elaborada pela autora.

A literatura de processamento de imagens do Corvis apresenta alguns desafios e métodos para o processamento das imagens. Podemos elencar como primeiro desafio (I) a identificação do contorno da córnea; e (II) o tratamento da remoção do movimento do olho. Essa divisão é proposta para facilitar a organização dos trabalhos, mas cada um dos itens (I) e (II) possuem várias etapas. A Figura 19 apresenta um esquema que mostra os contornos corneais e o movimento do olho, também chamado de reação do globo ocular.

Quanto ao item (I), alguns trabalhos propõe filtros, métodos de detecção de borda, operação morfológica e a definição do que é a córnea na imagem. Em relação ao item (II), separar o movimento realizado pelo olho do movimento realizado apenas pela córnea é um ponto importante. Existem trabalhos referência, apenas para esse tratamento, pois o olho não está rígido em sua cavidade, assim como a cabeça com o susto do jato pode mover-se, mas esse segundo ponto é pouco considerado, devido a rapidez do exame. O tempo total do exame é cerca de 32 mili segundos e nesse intervalo o jato cresce e decresce.

A imagem do trabalho de Miki et al. (2017) reproduzida na Figura 20, apresenta um esquema para explicar o movimento do olho. Na ilustração a córnea que está abaixo, mais escura, representa a posição real da córnea na imagem proveniente do Corvis, essa posição inclui o deslocamento do olho. A figura da córnea que está acima, mas clara,

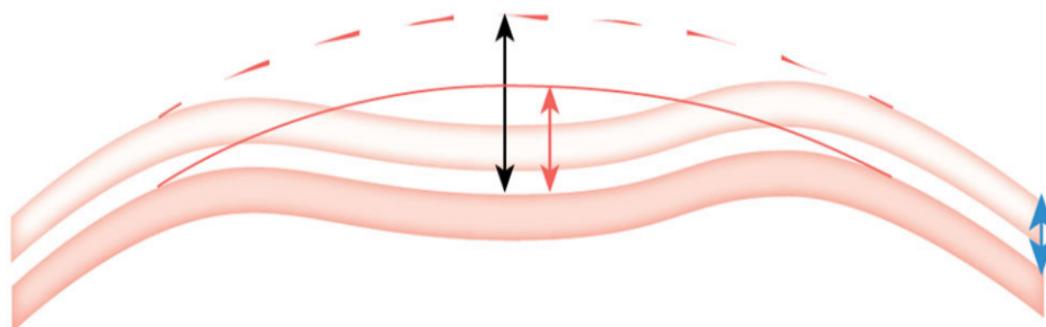
Figura 19 – Esquema que apresenta a aquisição e tratamentos das imagens do Corvis.



Fonte: Koprowski (2014).

demonstra a posição que a córnea estaria se não houvesse o movimento do globo ocular. A seta azul destaca o movimento do olho. E a seta vermelha o movimento apenas da córnea.

Figura 20 – Ilustração explicando o movimento ou reação do olho nas imagens.



Fonte: Miki et al. (2017).

Diversos trabalhos serão apresentados a seguir e se observa que a principal intenção dos trabalhos é extrair novas informações da biomecânica da córnea. Mas primeiro são necessários esforços para esses tratamentos (I) e (II) do movimento corneal. Focaremos

nestes pontos iniciais em cada trabalho. Quanto aos parâmetros gerados em cada trabalho, será apresentado mais a frente um resumo proposto na publicação de Koprowski (2015) que relaciona os principais trabalhos aos parâmetros calculados pelo software do aparelho.

Optou-se por apresentar na subseção a seguir o primeiro trabalho publicado de processamento de imagens do Corvis, que servirá de base para discussão dos demais trabalhos, comentando o que cada um propõe de diferente no método. Esse trabalho já aborda os dois pontos (I) e (II) citados acima, que serão discutidos nas subseções seguintes.

2.2.2 Trabalho referência

O trabalho de Koprowski et al. (2014) propõe vários passos para geração de novos parâmetros baseados nas imagens. São utilizadas 13.400 imagens, de 96 exames, 64 olhos saudáveis de 32 pacientes e 32 olhos doentes de 16 pacientes. Neste artigo são estipulados alguns fundamentos sobre as imagens do exame, que são importantes e serão explicados a seguir.

O trabalho é dividido em (1) inicialização: onde ocorre a aquisição dos exames; (2) pré-processamento das imagens: onde há a aplicação de filtro, a seleção de um método de detecção de borda, operação morfológica e a definição da curvatura superior da córnea nas imagens; (3) processamento: onde ocorre a remoção do movimento do olho e a definição de novos parâmetros baseando-se em uma análise de frequência com transformada de Fourier.

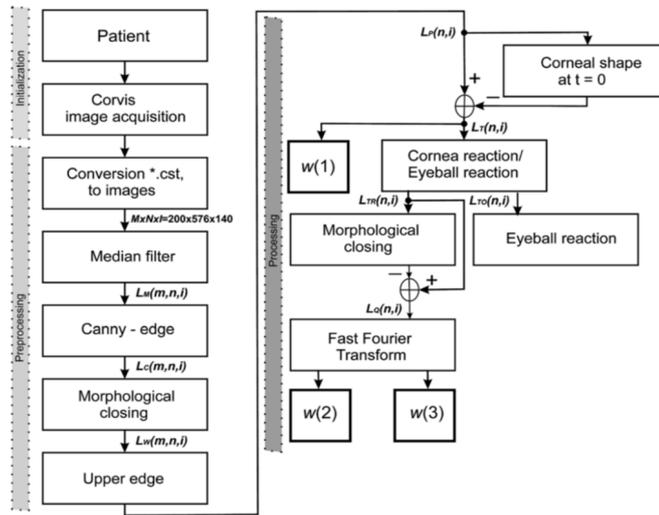
De agora em diante nesta subseção daremos atenção as etapas (1) e (2). Para discutir sobre os pontos (I) definição do contorno e (II) remoção do movimento do olho, levantados na introdução dessa seção. A Figura 21 apresenta o diagrama de blocos da publicação que será discutida a seguir.

A aquisição das imagens é realizada no formato .cst e são convertidas para o seguinte padrão: $M \times N \times I$ de $200 \times 576 \times 140$ pixels, M é a quantidade total de linhas, N a quantidade total de colunas da imagem e I a quantidade total de imagens de um exame. Este trabalho foi realizado no software Matlab usando essas 3 dimensões. Cada imagem por padrão tem uma resolução de 200×576 pixels e cada exame tem sempre uma sequência de 140 imagens. Então a imagem em escala de cinza é definida como $L_{GRAY}(m, n, i)$, onde m -linha $m \in (1, M)$, n -coluna $n \in (1, N)$ e i define a sequência de imagens $i \in (1, I)$.

Um filtro de mediana é proposto com máscara hl de tamanho $M_{hl} \times N_{hl} \times I_{hl} = 3 \times 3 \times 3$. O tamanho da máscara foi escolhido de forma arbitrária de acordo com o tamanho das distorções presentes nas imagens, resultando em $L_M(m, n, i)$. Atenção para a proposta do filtro que envolve pixels da imagem atual e também das duas imagens próximas $i - 1$ e $i + 1$, para calcular a mediana. O esquema do filtro é apresentando da Figura 22.

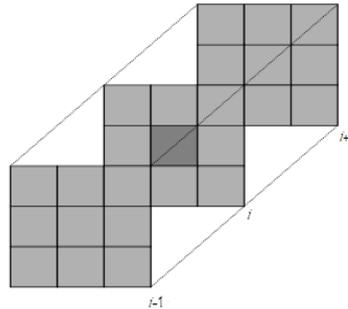
Dois métodos de detecção de borda, Otsu e Canny são comparados, para definição da melhor forma de identificação da curvatura superior da córnea nas imagens. O primeiro

Figura 21 – Diagrama em blocos mostrando metodologia do trabalho de Koprowski et al. (2014).



Fonte: Koprowski et al. (2014).

Figura 22 – Esquema mostra o filtro que envolve 3 dimensões.



Fonte: Elaborada pela autora.

método avaliado é o Otsu, que gera a imagem binarizada $L_B(m, n, i)$, definindo *threshld* automático:

$$L_B(m, n, i) = \begin{cases} 1 & \text{se } L_M(m, n, i) > (v_r p_r(n, i)) \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (2.1)$$

As imagens binarizadas $L_B(m, n, i)$ passam por uma operação XOR entre uma imagem $L_B(m, n, i)$ e sua erosão, usando elemento estruturante SE de tamanho $M_{SE} \times N_{SE} \times I_{SE} = 3 \times 3 \times 3$ pixels e gera a matriz $L_K(m, n, i)$:

$$L_K = (m, n, i) = \left(\min_{SE} (L_B(m, n, i)) \right) \vee (L_B(m, n, i)) \quad (2.2)$$

Após a imagem binarizada a curvatura corneal é definida como o primeiro ponto branco de cada coluna na imagem. Então se gera $L_p^{(1)}(n, i)$ que é a curvatura superior da córnea após a binarização com o método Otsu, usando (1) para esse primeiro método, como mostram as fórmulas a seguir:

$$L_p^{(1)}(n, i) = \begin{cases} \min_m(L_R(m, n, i)) & \text{se } L_K(m, n, i) = 1 \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (2.3)$$

$$L_R(m, n, i) = \begin{cases} m & \text{se } L_K(m, n, i) = 1 \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (2.4)$$

O método Canny é aplicado com *threshold* de 0,1 e desvio padrão do filtro Gaussiano de 0,99, gerando $L_C(m, n, i)$. Após a segmentação uma correção é necessária, um fechamento morfológico, usando elemento estruturante SE de tamanho $M_{SE} \times N_{SE} \times I_{SE} = 3 \times 3 \times 3$ pixels, resultando em $L_W = (m, n, i)$:

$$L_W = (m, n, i) = \min_{SE} \left(\max_{SE} (L_C(m, n, i)) \right) \quad (2.5)$$

Para identificação da curvatura superior da córnea $L_W(m, n, i)$ é submetido a mesma proposta nas Equações 2.4 e 2.3, resultando em $L_p^{(2)}(n, i)$. Um critério de validação é definido apenas indicando que: não pode haver nenhuma descontinuidade de pontos na curvatura e a diferença da posição da coluna não ser maior que 10 pixels entre uma imagem e a seguinte da sequência. Essa é a definição do correto contorno da córnea proposta por Koprowski et al. (2014).

Comparando $L_p^{(1)}(n, i)$ e $L_p^{(2)}(n, i)$ seguindo esse critério, o método Canny resulta o contorno correto em 90% das imagens analisadas, sendo escolhido como melhor método de detecção. O percentual de erro não é crítico, mas o artigo não deixa claro quantos exames completos tiveram o contorno corretamente identificado. Então $L_p(n, i)$ segue para a fase de processamento, onde o primeiro passo é a remoção do momento zero do exame ($i = 1$) de todas as imagens, para gerar $L_T(n, i)$:

$$L_T = (n, i) = L_p(n, i) - L_p(n, 1) \quad (2.6)$$

Então se inicia a proposta da separação entre o movimento/reacção do olho e a reacção apenas da córnea, que é chamada por Koprowski et al. (2014) de "correção da deformação da córnea". Então $L_T(n, i)$ é composto pela deflexão corneal $L_{TR}(n, i)$ e a reacção do olho $L_{TO}(n, i)$:

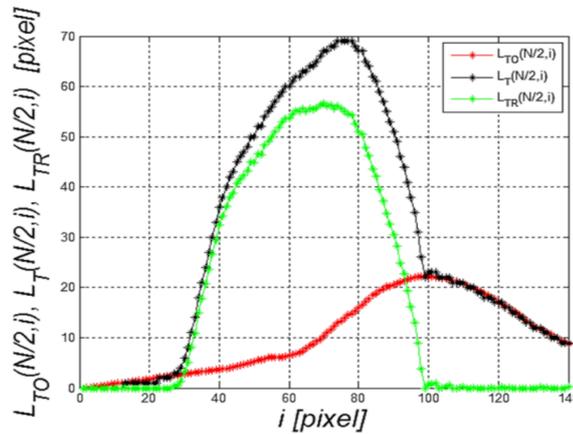
$$L_T(n, i) = L_{TO}(n, i) - L_{TR}(n, i) \quad (2.7)$$

A identificação do movimento do olho é baseada nas extremidades de cada imagem. Onde é feita uma ponderação da posição da primeira e da última coluna para definir um movimento médio do olho que é aplicado a cada coluna. Essa é uma abordagem inicial que foi aprimorada em outras publicações do mesmo autor.

$$L_{TO} = (n, i) = \frac{L_T(N, i) - L_T(1, i)}{N - 1} \cdot (n - 1) + L_T(1, i) \quad (2.8)$$

Apenas o ponto central da cada imagem $(N/2, i)$ gera uma visão geral de toda deformação $L_T(N/2, i)$, da deflexão corneal $L_{TR}(N/2, i)$ e do movimento do olho $L_{TO}(N/2, i)$, demonstrado no gráfico da Figura 23.

Figura 23 – Gráfico demonstrando em um exame os valores de deformação de amplitude em preto, o movimento do olho em vermelho, e a amplitude de deflexão, que é o movimento apenas da córnea, em verde.



Fonte: Koprowski et al. (2014).

Os parâmetros do Corvis Def Amp Max (deformação corneal, que inclui o movimento do olho) e a Deflection Amp Max (deflexão corneal, que não inclui o movimento do olho), são baseados nesses valores, $\max(L_T(N/2, i))$ e $\max(L_{TR}(N/2, i))$, respectivamente. Observe que ambos utilizam a coluna central da imagem como referência. Essa tese sugere uma proposta diferente para identificação da amplitude de deflexão, identificando a valor de maior amplitude de deflexão em cada imagem, não a coluna central. Essa proposta é baseada na identificação de que em algumas imagem a coluna da maior amplitude de deflexão não é a central e que o ceratocone pode ser descentralizado.

O método do artigo Koprowski et al. (2014) segue gerando novos parâmetros baseando-se na frequência da deformação corneal aplicando transformada de Fourier, esses parâmetros serão desenvolvidos e avaliados para detecção do ceratocone no trabalho de Koprowski e Ambrósio (2015), discutido mais adiante na subseção 2.2.5.

Usando como base as referências de definição de contorno e da remoção do movimento do olho apresentadas por Koprowski et al. (2014), faremos comparações com os

métodos propostos nos demais artigos que compõe o estado da arte. Será utilizada a separação inicialmente proposta para tratar dos pontos (I) definição do contorno e (II) remoção do movimento do olho, nas seções: subseção 2.2.3 e subseção 2.2.4, respectivamente.

2.2.3 Definição do contorno

Em resumo, Koprowski et al. (2014) propõem os seguintes passos para a definição do contorno: filtro de mediana, detecção de borda Canny, operação morfológica de fechamento e estabelece que o contorno é formado pelos primeiros pontos brancos de cada coluna.

O segundo trabalho do mesmo autor e ano Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014) propõe alguns pontos diferentes. Primeiramente o objetivo do trabalho é corrigir erros de estabilização da córnea provocados pela pressão do jato de ar. Para isso o contorno corneal também é definido, partindo da imagem L_{Ri} para $i \in (1, 140)$. Um filtro de mediana de máscara h de tamanho $M_h \times N_h = 3 \times 3$ pixels gerando L_{Mi} . Neste trabalho o filtro só inclui duas dimensões; então não envolve as imagens da sequência, e os autores não apresentam uma justificativa.

A detecção de borda é realizada com o método Otsu, mas agora a definição do *threshold* $p_r(n)$ acontece coluna a coluna. Esse processo resulta a imagem binarizada L_{Bi} como mostra a equação a seguir:

$$L_{Bi}(m, n) = \begin{cases} 1 & \text{se } L_{Mi}(m, n) > p_r(n) \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (2.9)$$

Todos os objetos da imagem binarizada L_{Bi} são rotulados (gerando L_{Ei}) e apenas o maior objeto j permanece, assim todos os ruídos são removidos gerando a imagem L_{Ui} :

$$L_{Ui}(m, n) = \begin{cases} 1 & \text{se } L_{Ei}(m, n) = L_I(n) \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (2.10)$$

onde

$$L_I(n) = \arg \left(\max_j \left(\sum_{m \in j} (L_{Ei}(m, n)) \right) \right) \quad (2.11)$$

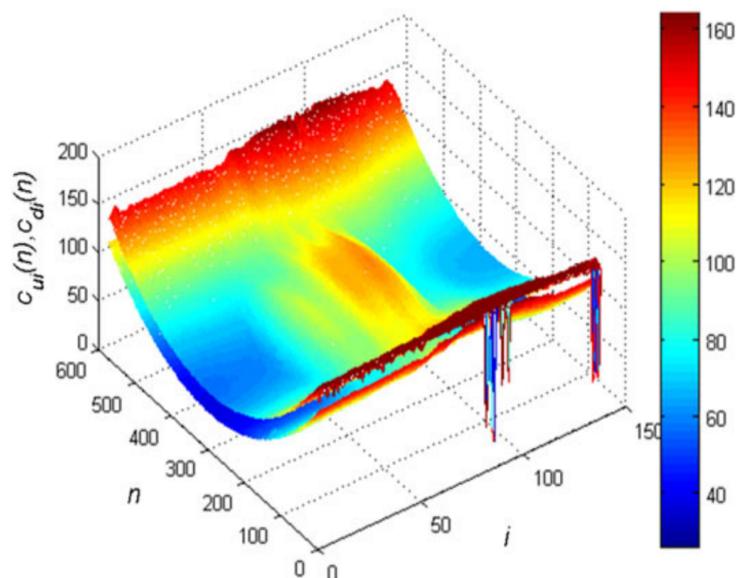
Uma operação XOR da imagem binarizada L_{Ui} com sua dilatação é proposta como mostra a equação a seguir.

$$L_{Di}(m, n) = L_{Ei}(m, n) XOR_{SE}^{\max} (L_{Ei}(m, n)) \quad (2.12)$$

A definição de contorno também é realizada pela posição das bordas. Neste trabalho tanto a curvatura superior como inferior das imagens são identificadas em L_{Di} , $(c_{ui}(n))$,

$c_{di}(n)$), mas o autor só considera a curvatura superior. A justificativa dessa consideração é devido aos erros relacionados à leitura precisa da borda inferior da córnea, citando alguns trabalhos como Valbon et al. (2013) e Reznicek et al. (2013). Um gráfico é apresentado no artigo com a presença das duas curvaturas de todos as imagens de um exame, como mostra a Figura 24.

Figura 24 – Gráfico de Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014) que mostra todas as curvaturas superior e inferior ($c_{ui}(n), c_{di}(n)$) de um exame, $i \in (1, I)$.



Fonte: Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014).

O artigo segue se baseando em $c_{ui}(n)$ para sua proposta de tratamento para estabilização, que gera novos parâmetros. Este trabalho não apresenta referências a remoção do movimento do olho.

Mais quatro trabalhos do mesmo primeiro autor são publicados em seguida (KOPROWSKI, 2014; KOPROWSKI et al., 2015; KOPROWSKI; AMBRÓSIO; REISDORF, 2015; KOPROWSKI, 2015), todos propõe a definição da curvatura exatamente igual ao trabalho referência discutido na subseção 2.2.2, usando o mesmo tipo e tamanho de filtro, mesma forma de detecção de borda e estabelecendo que a curvatura é definida com os primeiros pontos de cada coluna. Os trabalhos de Koprowski (2014), Koprowski, Ambrósio e Reisdorf (2015) e Koprowski (2015) propõe a geração de novos parâmetros para o Corvis e o artigo Koprowski et al. (2015) dedica a analisar o movimento do olho nas imagens.

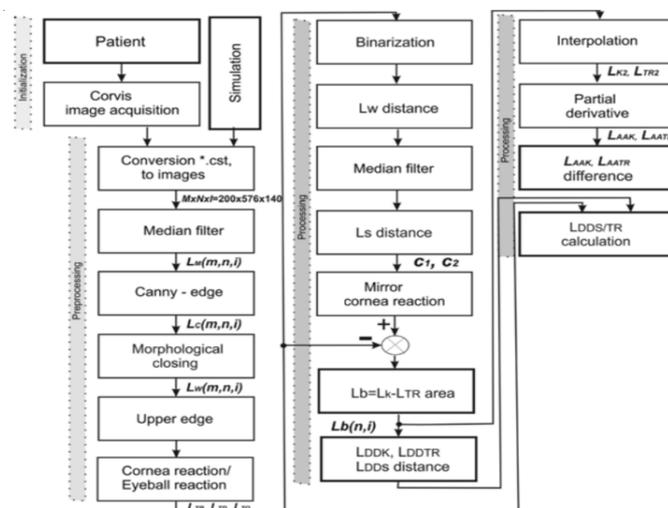
Os parâmetros gerados por cada trabalho são apresentados numa única tabela por Koprowski (2014) que relaciona cada publicação aos parâmetros propostos, Tabela 3. Observe que diversos parâmetros são gerados pela versão atual do software 1.3b1723, descritos na Tabela 2. A Figura 25 mostra o diagrama de blocos deste trabalho. Podemos observar a denominação pré-processamento unindo as etapas para gerar o contorno; e

processamento a geração de novos parâmetros. Este é um exemplo de vários trabalhos que apresentam essa separação.

Em Koprowski e Ambrósio (2015) os autores fazem uma avaliação da vibração para detecção do ceratocone e para a definição do contorno, propondo algumas diferenças: um filtro de mediana com máscara h de tamanho $M_h \times N_h = 200 \times 576$; a imagem é normalizada; devido a normalização é possível utilizar o *threshold* constante de 0.2. A posição máxima de cada coluna é definida como contorno.

O artigo de Li et al. (2015) propõe um tratamento de distorções nas imagens para mensuração da espessura corneal central de forma dinâmica. Esse é o primeiro trabalho que aborda diretamente a espessura corneal nas imagens do Corvis. Os trabalhos de Ji et al. (2015) e Kasprzak e Boszczyk (2016) sugerem seus próprios métodos de definição da curvatura. Ambos comentam sobre os desafios da detecção de borda e sobre a importância da remoção de artefatos, que são menores que a córnea. Citando o baixo contraste, a iluminação não homogênea e a presença de ruídos nas imagens. Levantando uma discussão mais subjetiva, ainda não proposta nos trabalhos anteriores de Koprowski. A Figura 26 apresenta exemplos de variação de iluminação entre exames.

Figura 25 – Diagrama em blocos demonstrando a metodologia apresentada no artigo de Koprowski (2014).



Fonte: Koprowski (2014).

O trabalho de Ji et al. (2015) tem como objetivo identificar a topografia (elevação) da superfície corneal anterior no Corvis. Ele não utiliza método clássico de detecção de borda e propõe seu próprio método, executando três passos para definição da curvatura. Segue um resumo dos passos: (1) removendo artefatos: um fechamento morfológico com um elemento estruturalmente linear de tamanho 10×60 pixels; a binarização é proposta através da definição de um *threshold* de área, e o valor é de $1/3$ da maior área.

Tabela 3 – Tabela apresentada no artigo de Koprowski (2015) que associa publicações aos parâmetros

Parâmetros	Software Corvis	Trab 1	Trab 2	Trab 3	Trab 4	Trab 5	Trab 6
Intraocular pressure (IOP)	x						
Pachymetry	x						
Applanation 1 time	x			x			x
Applanation 1 length	x			x			x
Applanation 1 velocity	x						
Applanation 2 time	x			x			x
Applanation 2 length	x			x			x
Applanation 2 velocity	x						
Highest concavity time	x			x			x
Peak distance	x						x
Radius deformation	x			x			x
Maximum deformation amplitude (eye ball and cornea)	x			x			x
Corneal length changes		x			x		x
Ratio - amplitude changes/corneal deformation length		x			x		x
Ratio - corneal reaction/corneal static position		x			x		x
Maximum amplitude of the eyeball reaction		x					x
Maximum amplitude for the frequency >100 Hz		x				x	x
Time cornea deformations >100 Hz		x				x	x
Distinction between the left and right eye			x				
Asymmetry in the work of muscles - left or right eye			x				
Absolute of the cornea reaction			x				
Scleral reaction asymmetry			x				
Median filtering of deformation			x				
3D visualization of corneal deformation		x			x		
3D visualization of the eyeball response		x			x		
Repeatability analysis of corneal deformation f >100 Hz		x			x		

Software Corvis: Software Corvis Versão 1.00r24

Trab 1: Koprowski et al. (2014)

Trab 3: Koprowski et al. (2015)

Trab 5: Koprowski, Ambrósio e Reisdorf (2015)

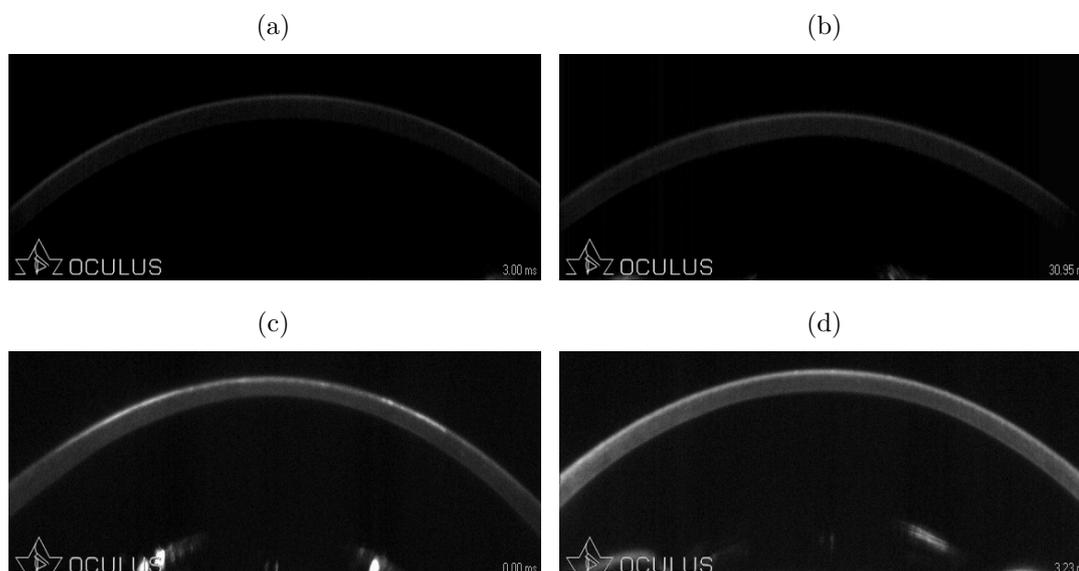
Trab 2: Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014)

Trab 4: Koprowski (2014)

Trab 6: Koprowski (2015)

Fonte: Adaptado de Koprowski (2015).

Figura 26 – Exemplos de variação de iluminação entre exames diferentes. De (a) menos iluminada a (d) mais iluminada.



Fonte: Elaborada pela autora.

(2) Gerando as imagens baseadas em fase: abordagens de simetria de fase e assimetria de detecção e de borda destacam a córnea na imagem. (3) Detectando os limites superior e inferior: um tratamento para pontos de brilho é definido usando a localização dos artefatos com *threshold* maior que 0.1; para cada coluna uma média da posição dos pixels é calculada, formando uma curvatura central da córnea que é ajustada a uma curva polinomial de quinta ordem. Para identificar as curvaturas superior e inferior a imagem baseada em fases é utilizada; os dois pontos mais claros, próximos da linha central, em cada coluna são: o acima da linha central pertence a curvatura superior e o outro pertence ao limite inferior.

O trabalho de Kasprzak e Boszczyk (2016) gera um novo parâmetro, chamado de raio de curvatura da córnea não deformada. O artigo apresenta uma análise de repetibilidade e propõe passos para identificação da curvatura. Segue um resumo dos passos: (1) detecção de bordas Canny e as operações morfológicas de fechamento e abertura, com elementos retangulares de 2×5 pixels; (2) exclusão de bordas detectadas se o tamanho for menor que 100 pixels; (3) a curvatura superior é definida como uma função degrau; (4) uma remoção de artefatos é proposta nos casos em que uma *i* - *nézima* imagem da sequência apresente pontos fora da curvatura fisicamente aceitável. A curvatura dessa região é aproximada com base nos valores de curvatura das imagens vizinhas $i - 1$ e $i + 1$.

O trabalho mais recente Koprowski e Wilczynski (2018) afirma que o melhor método de definição de contorno é o apresentado em Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014), com detecção de bordas Otsu e filtro de duas dimensões, já citado no início desta subseção.

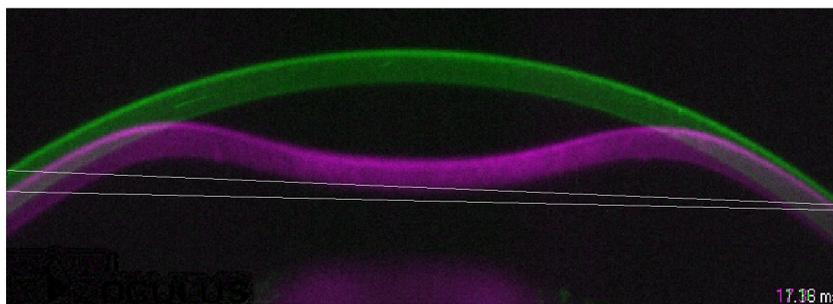
2.2.4 Remoção do movimento do globo ocular

Como descrito na subseção 2.2.2, a proposta de remoção do movimento do olho apenas considera a média da variação entre as extremidades e corrige todas as colunas da imagem por um valor constante. Repetimos a equação do trabalho citado aqui:

$$L_{TO}(n, i) = \frac{L_T(N, i) - L_T(1, i)}{N - 1} \cdot (n - 1) + L_T(1, i) \quad (2.13)$$

A Figura 27 mostra exemplo de exame onde o deslocamento do olho não é constante em todas as colunas. A solução proposta na Equação 2.13 não é ótima, ela considera que o deslocamento do olho acontece por inteiro para baixo, gerando um movimento de linha reta paralela a inicial e na maioria dos exames não é isso que ocorre.

Figura 27 – Exemplo de exame que deslocamento do olho não é constante em todas as colunas. Córnea em verde é posição inicial e a córnea em roxo é posição de maior deflexão. As linhas em branco mostram a diferença entre as laterais em cada momento do exame. Percebe-se que as linhas não estão paralelas, então o olho não se move por inteiro para baixo, um lado se move diferente do outro.

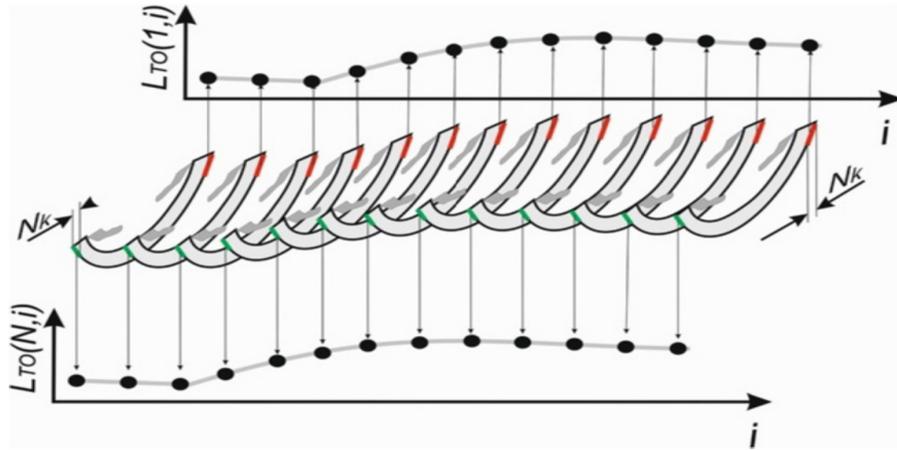


Fonte: Elaborada pela autora.

Métodos diferentes para remoção do movimento do olho são propostos e resolvem esse problema (KOPROWSKI, 2014; KOPROWSKI et al., 2015; KOPROWSKI; AMBRÓSIO, 2015). Pela sequência cronológica, o segundo trabalho que propõe a remoção do movimento do globo ocular foi descrito por Koprowski (2014). Este já apresenta uma forma mais elaborada, baseada em interpolação linear, onde a posição das extremidades esquerda e direita de cada imagem são consideradas e subtraídas da primeira imagem do exame. Assim identificando o movimento do olho em cada lado e propondo uma solução que considera a inclinação, onde cada lado serve de referência para a definição de uma linha por interpolação que terá os seus valores subtraídos de cada colunas da imagem. A Figura 28 mostra o esquema que destaca os pontos de referência e seu deslocamento.

As Equações 2.14 e 2.15 do trabalho de Koprowski (2014) definem os pontos que

Figura 28 – Esquema do método para designar os pontos de fronteira da reação do globo ocular.



Fonte: Koprowski (2014).

sevem de base para o cálculo da interpolação linear:

$$L_{TO}(N, i) = \frac{1}{N_k} \sum_{n=0}^{N_k} (L_T(N - n, i) - L_{TD}(N - n, 1)) \quad (2.14)$$

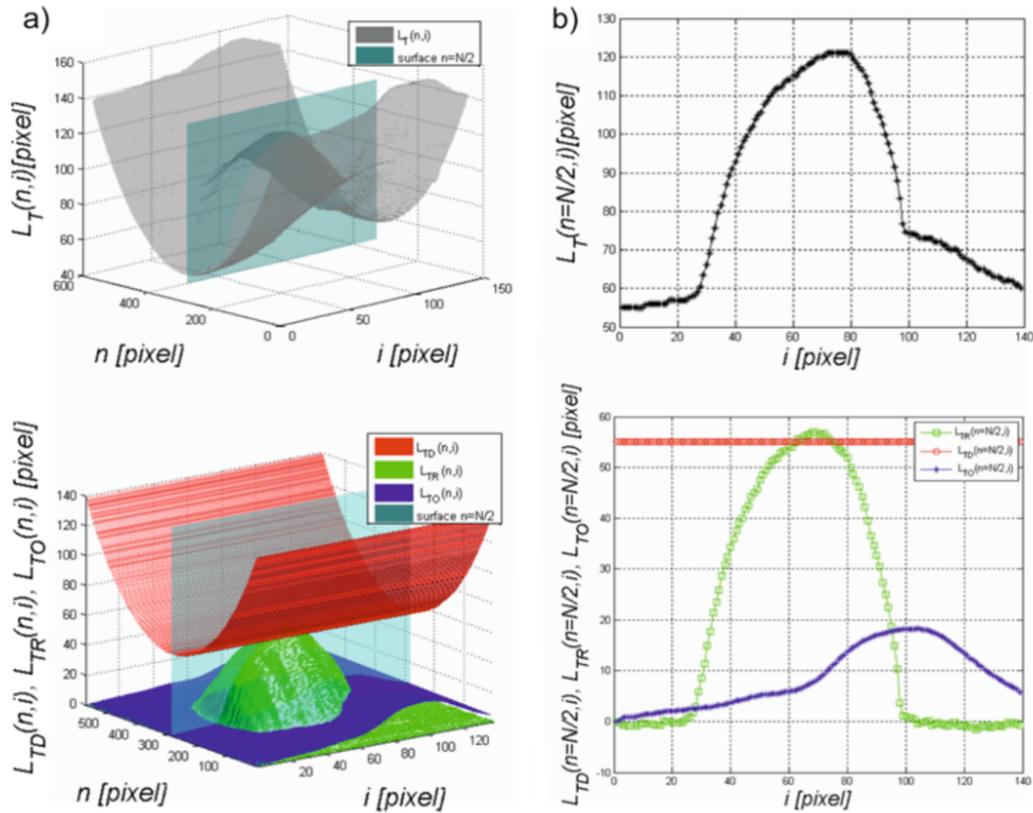
$$L_{TO}(1, i) = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^{N_k} (L_T(n, i) - L_{TD}(n, 1)) \quad (2.15)$$

Onde $L_T(n, i)$ é a soma dos componentes: $L_{TD}(n, i)$ que é uma componente constante do formato da córnea em $t = 0$ ($i = 1$); $L_{TR}(n, i)$ é a deformação corneal (a amplitude de deflexão) e $L_{TO}(n, i)$ é o movimento do olho. A Figura 29 demonstra cada um desses valores em gráficos.

Observa-se que o trabalho de Koprowski (2014) é bem completo quanto a análise da deformação corneal e a remoção do movimento do olho. Isso se deve aos estudos feitos em outra publicação do autor Koprowski et al. (2015). Esta publicação é dedicada ao estudo do movimento do olho, e foi a única encontrada dedicada inteiramente a este fim. Ela propõe várias análises e correlações entre ambos os olhos e com outros parâmetros do Corvis. Quanto a forma de identificação do movimento, é a mesma a proposta apresentada acima, baseada na interpolação linear.

Mais um trabalho do mesmo primeiro autor fez uma pequena alteração nessa proposta de remoção do movimento do olho. O trabalho de Koprowski e Ambrósio (2015), mantém a proposta da interpolação linear, mas agora fazendo uma média das 10 primeiras posições a esquerda e das 10 últimas a direita de cada curvatura. Como mostram as Equações 2.16 e 2.17, que são correspondentes às Equações 2.14 e 2.15, onde $L_E(n, i)$

Figura 29 – Gráficos de Koprowski (2014) que mostra: $L_T(n, i)$ – deformação corneal; $L_{TD}(n, i)$ – componente constante imagem inicial; $L_{TR}(n, i)$ – deformação corneal (a amplitude de deflexão); e $L_{TO}(n, i)$ – movimento do olho.



Fonte: Koprowski (2014).

representa as curvaturas corneais:

$$m_p(i) = \frac{1}{10} \sum_{n=1}^{10} L_E(n, i) \quad (2.16)$$

$$m_k(i) = \frac{1}{10} \sum_{n=N-9}^N L_E(n, i) \quad (2.17)$$

Nenhuma outra publicação foi encontrada propondo novo método para remoção do movimento do olho após este trabalho.

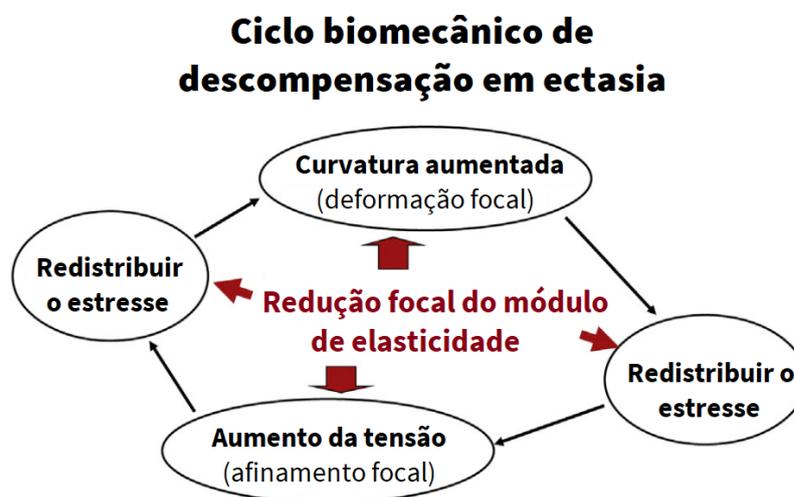
2.2.5 Corvis e a detecção do ceratocone

Iniciaremos agora uma discussão cronológica sobre os estudos publicados que avaliam os parâmetros do Corvis para distinção entre olhos normais e olhos com ceratocone. Aqui desenvolvemos um método para detecção de ceratocone, nesta seção apresentamos uma visão geral sobre as publicações que tem esse objetivo.

Inicialmente vários artigos apresentaram análises estatísticas dos diversos parâmetros do Corvis, observando olhos normais e olhos com ceratocone. No estudo de Tian et al. (2014a) 60 olhos com ceratocone e 60 olhos normais tem os parâmetros do Corvis avaliados. Vários parâmetros apresentam diferenças significativas entre olhos normais e doentes, mas o melhor parâmetro preditivo, com área sob a curva de 0,882 foi a amplitude de deformação, concluindo que a possibilidade de classificar o ceratocone com base na amplitude de deformação merece atenção clínica.

O trabalho de Roberts e Dupps (2014), não avalia os parâmetros do Corvis, mas é importante ser citado aqui pois apresenta uma explicação importante quanto ao desenvolvimento da ectasia. Um ciclo biomecânico de descompensação é proposto e se inicia pela assimetria da distribuição biomecânica. Este artigo propõe que as características morfológicas da córnea e as alterações da curvatura, elevação e paquimetria são todos sinais secundários de ceratocone e que a anormalidade primária está nas propriedades biomecânicas. Essa afirmação é baseada na análise de modelos de elementos finitos. A Figura 30 apresenta o ciclo proposto no artigo.

Figura 30 – Esquema proposto para um ciclo biomecânico de descompensação em ectasia. O ciclo é iniciado pela assimetria na distribuição das propriedades biomecânicas, o que faz com que a córnea diminua, que provoca um aumento no estresse e faz com que a córnea deforme ou redistribua a curvatura de forma compensatória.



Fonte: Traduzido de Roberts e Dupps (2014).

O trabalho de Ali et al. (2014), citado antes pela análise de repetibilidade, propõe também uma comparação entre olhos normais e com ceratocone, e afirma que a amplitude de deformação pode ser um complemento útil na avaliação e monitoramento de ceratocone, mas não para discriminar sozinho entre olhos normais e doentes. Shetty et al. (2015) fez um estudo avaliando 44 olhos normais e 92 com ceratocone, para entender a correlação entre informações tomográficas e biomecânicas em grupo distintos de severidade da doença.

As informações biomecânicas apresentaram diferença significativa entre olhos normais e doentes, nos graus mais leves de ceratocone a diferença foi menor.

Em 2015 surge o primeiro trabalho que une processamento de imagem, inteligência artificial e biomecânica (KOPROWSKI; AMBRÓSIO, 2015). Um algoritmo CART de árvore de decisão é aplicado em parâmetros baseados na vibração corneal, propostos no artigo. A frequência de vibração é mensurada em vários pontos da córnea nas imagem gerando 8 novos parâmetros. Os 3 parâmetros mais relevantes do Corvis são escolhidos com análise do componente principal (do inglês *Principal Component Analysis* - PCA) e análise fatorial: A1 length, IOP e pachy, uma avaliação destes três parâmetros juntos é proposta com a função discriminante. Todos os 11 parâmetros são utilizados para a construção das árvores de decisão com validação cruzada em uma base com 493 olhos normais e 279 olhos com ceratocone, resultando em especificidade de 98%, sensibilidade de 85% e acurácia de 92%.

O primeiro estudo encontrado com os parâmetros do Corvis que inclui olhos suspeitos de ceratocone foi o trabalho de Steinberg et al. (2015), que envolve 87 olhos normais, 27 olhos com ceratocone subclínico, 42 olhos com ceratocone suspeito e 65 olhos com ceratocone manifestado. Testes de diferenças estatísticas foram realizados entre os grupos. Neste artigo 20 parâmetros do Corvis foram incluídos no estudo e pela primeira vez o parâmetro de amplitude de deflexão é avaliado para distinguir ceratocone e normal, e assim como o a deformação de amplitude, mostrou relevância nas diferenças entre casos normais e com estágio avançado de ceratocone. No entanto, quando comparados os olhos normais e subclínicos, nenhum dos parâmetros analisados demonstrou diferenças estatisticamente significativas. Afirmando sobre esse ponto que os parâmetros do Corvis naquele momento poderiam contribuir marginalmente e concluí dando destaque ao novo parâmetro de comprimento de deflexão (amplitude de deflexão).

A carta de Ambrósio et al. (2016) comenta os resultados de Steinberg et al. (2015), discutindo sobre os critérios de seleção e organização dos dados, sobre o uso de apenas critérios topográficos para separação dos grupos. Citando o trabalho de Koprowski e Ambrósio (2015) como exemplo positivo de uso dos dados biomecânicos para detecção de ceratocone. Essa carta também afirma que novos parâmetros estavam sendo desenvolvidos e apresentando considerável *area under curve* (AUC). Os novos parâmetros eram: o raio corneano inverso, a relação entre amplitude de deformação no ápice em 2 mm e também 1mm, citando pela primeira vez o parâmetro paquimétrico do Corvis chamado *Ambrósio Relational Thickness for the horizontal meridian* (ARTh).

Em 2016 o trabalho de Wang (2016) também relata a aplicação de processamento de imagem e avalia as novas características geradas através de diferenças estatísticas. Os dois novos parâmetros propostos são chamados de coeficiente de rigidez tangencial e área absorvida de energia. Esses parâmetros foram propostos para indicar a elasticidade e

viscosidade da córnea, respectivamente. A repetibilidade desses novos parâmetros também é avaliada no artigo. A curva ROC dos novos parâmetros para distinção entre ceratocone e normal foram 0,918 e 0,894, respectivamente.

Em seu trabalho Jhanji, Chan e Yu (2016) faz uma análise da *area under curve* (AUC) de informações tomográficas e biomecânicas. Incluindo parâmetros do Corvis e do Pentacam, envolvendo 21 pacientes normais e 21 com ceratocone. Os parâmetros que apresentaram as melhores taxas foram: *Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display* (BAD-D), que é um índice para detecção de ceratocone, ele será comentado a seguir, e o parâmetro *Ambrosio's relational thickness maximum* (ARTmax). Afirmando que os parâmetros de raio de 1 e 2mm do Corvis demonstraram alta AUC.

Uma nova revisão sobre o diagnóstico e acompanhamento do ceratocone baseado em biomecânica foi publicada, comentando sobre os principais métodos desenvolvidos até aquele momento, concluindo, que uma vez que as primeiras alterações nas córneas com ceratocone ocorrem dentro da microestrutura, a avaliação in vivo da biomecânica corneana pode ser uma abordagem mais apropriada para detectar o ceratocone subclínico (BAO et al., 2016). Durante todo o período várias revisões sobre a biomecânica corneal foram realizadas (JEDZIEROWSKA; KOPROWSKI; WRÓBEL, 2016; LANZA; IACCARINO; BIFANI, 2016; AMBRÓSIO et al., 2017; CARNEIRO-FREITAS et al., 2017; KANIMOZHI; GAYATHRI, 2018; JEDZIEROWSKA; KOPROWSKI; WROBEL, 2018).

Na literatura sobre a detecção de ceratocone são intitulados índices, composições de parâmetros que possam indicar o risco do ceratocone. Todos os índices publicados que envolvem biomecânica, serão comparados nesta seção. Historicamente o *Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display* (BAD) (BELIN et al., 2007; CORREIA et al., 2012) foi o primeiro índice para detecção de ceratocone, ele é baseado em dados topográficos e tomográficos provenientes do equipamento Pentacam, usando regressão linear. Mesmo esta seção sendo destinada ao relato da biomecânica, é importante citar o BAD, pois hoje ele é muito usado na prática clínica.

Um marco para o aparelho Corvis é apresentado no trabalho de Vinciguerra et al. (2016), o *Corvis Biomechanical Index* (CBI). O CBI foi construído utilizando ao todo 658 exames, divididos em 2 bases de dados, com 329 olhos cada, Base I (227 normais, 102 com ceratocone) e Base II (251 normais, 78 com ceratocone), uma sendo utilizada para treinamento e outra para validação do classificador, respectivamente. O índice é proposto através de uma equação de regressão logística baseando-se apenas em parâmetros do Corvis (A1 Velocity, ARTh, SPA1, DA Ratio Max 1mm, DA Ratio Max 2mm e um desvio padrão da DA), mas incluí um parâmetro relacionado a espessura corneal, o ARTh. O *Ambrósio relational thickness for the horizontal meridian* (ARTh) é uma mensuração da progressão paquimétrica na direção temporal-nasal. Ele segue a proposta do parâmetro do Pentacam já citado, *Ambrosio's relational thickness maximum* (ARTmax), mas é baseado

apenas no segmento horizontal apresentado na primeira imagem do Corvis, o Pentacam tem uma abrangência maior da paquimetria.

O CBI também inclui um novo parâmetro chamado de parâmetro de rigidez, SPA1 ou SP-A1, que foi definido mais tarde no trabalho de Roberts et al. (2017). O SPA1 é a relação entre a pressão ajustada do jato de ar e a amplitude de deflexão no momento da primeira aplanção. O trabalho do CBI também trás o conceito dos parâmetros de Deformação da Resposta Corneana (DRC) (do inglês *Deformation Corneal Response* (DCR)), fazendo uma separação entre os parâmetros que são relacionados diretamente ao movimento. O CBI apresenta os seguintes resultados na base de treinamento: AUC de 0,983, acurácia de 98,2%, especificidade de 100% e sensibilidade de 94,1%. Na base de validação a acurácia foi de 98,8% com especificidade de 98,4% e sensibilidade de 100%. Em ambas as bases usando o ponto de corte de 0,5 como padrão.

A questão do CBI incluir informação estática, não biomecânica, foi abordada por Steinberg et al. (2017), que propôs o *Adjusted Corvis Biomechanical Index* (aCBI), que não inclui informações biomecânicas. O estudo avaliou 29 olhos com ceratocone e 29 olhos normais, e resultou AUC de 0,93 para o aCBI e AUC de 0,91 para o CBI, afirmando que a inclusão das informações de espessura não contribuíram para detecção do ceratocone. A desvantagem deste trabalho é que ele avalia poucos casos. Vinciguerra et al. (2018) discutiu esses achados comentando sobre a importância da inclusão de parâmetros paquimétricos aos parâmetros biomecânicos e apresenta uma análise com uma base de dados maior; concluindo que a inserção de informações paquimétricas é importante na avaliação do ceratocone junto aos dados biomecânicos. Esta tese também objetiva após a criação do método baseado em biomecânica avaliar a resposta da integração dos dados paquimétricos do Corvis.

O trabalho de Mercer et al. (2017) baseado-se apenas em parâmetros biomecânicos do Corvis, propôs uma nova forma de seleção através da regressão logística, denominado de índice DCR. Este artigo utiliza duas bases, uma para treinamento com 89 olhos (47 normais, 42 com ceratocone) e um conjunto de dados para validação com 72 olhos (33 normais, 39 com ceratocone). Ele propõe a união dos parâmetros: A1 velocity, DA, DA Ratio Max 1mm, Max Inverse Radius, e SP-A1 também em uma equação de regressão logística. O índice DCR resultou em sensibilidade de 92,9%, especificidade de 95,7%, acurácia de 94,4% e AUC de 98,5. Mas este trabalho não realiza uma comparação direta com os resultados do CBI para confirmação se é estatisticamente equivalente, sem incluir informações de espessura.

O trabalho de Vinciguerra et al. (2017) faz um estudo do CBI em 12 casos subclínicos de ceratocone que não apresentam alteração topográfica ou tomográficas. Indicando que a biomecânica apresenta anormalidades. O trabalho de Wang et al. (2017) avaliou a AUC de parâmetros do Corvis e Pentacam para detecção de ceratocone e ceratocone frustro,

dando destaque aos índices CBI e BAD.

Outro índice que inclui biomecânica foi publicado por Ambrósio et al. (2017), chamado *Tomographic and Biomechanical Index* (TBI), podemos o considerar também mais um marco na história da biomecânica corneal. Esse novo índice inclui dados topográficos, tomográficos e biomecânicos, sendo o índice atualmente de maior relevância para detecção do ceratocone (KATARIA et al., 2018; STEINBERG et al., 2018; SEDAGHAT; MOMENI-MOGHADDAM, 2018; FERREIRA-MENDES et al., 2019). O TBI aplica o método *random forest* com *leave-one-out cross-validation* (RF/LOOCV) e 850 exames são utilizados para seu desenvolvimento, divididos em: 480 normais, 204 com ceratocone, 72 *Very Asymmetric Ectasia* (VAE-E) e 94 *Very Asymmetric Ectasia with normal topography* (VAE-NT). A performance de classificação unindo todos os grupos foram: AUC de 0,996, com acurácia de 97,5%, tendo 98,8% de especificidade com 96,2% de sensibilidade, usando ponto de corte de 0,48. Os resultados foram comparados com BAD-D (AUC de 0,956) e CBI (AUC de 0,936), apresentando melhor performance.

Apenas a título da composição da história, em 2018 mais um índice foi apresentando, esse é baseado apenas na tomografia corneal, chamado *Pentacam Random Forest Index* (PRFI), com AUC de 0,992 usando mais de 3 mil exames (LOPES et al., 2018). O artigo de Lopes et al. (2018) concluí comentando que a integração desse novo índice com dados biomecânicos podem contribuir para detecção prévia do ceratocone.

Tabela 4 – Resumo dos índices que envolvem biomecânica.

Abreviação	Nome	Ano	Tipos dados	Total de exames	AUC
CBI	Corvis biomechanical index	2016	Biomecânicos e paquimétricos	658	0,983
Índice DCR	Deformation corneal response index	2017	Biomecânicos	161	0,985
TBI	Tomographic and biomechanical index	2017	Topográficos, tomográficos e biomecânicos	850	0,996

Fonte: Elaborada pela autora.

Os principais índices (BAD, CBI e TBI) já foram comparados em grupo de VAE-E, VAE-NT e VAE-NTT, concluindo que o TBI apresenta melhor performance, mas que mais estudos precisam ser realizados para detecção de casos que não apresentam alterações topográficas e/ou tomográficas (VAE-NT e VAE-NTT) (KATARIA et al., 2018; STEINBERG et al., 2018; SEDAGHAT; MOMENI-MOGHADDAM, 2018; FERREIRA-MENDES et al., 2019). Uma análise importante é feita observando que as melhores taxas de predição são encontradas nos índices que unem informações de diversas formas de análise da córnea.

Não é intenção desta tese buscar resultados melhores que todos os índices discutidos nesta seção. Apenas o CBI será alvo de comparação, pois como comentado, ele ainda inclui dados estáticos. E os trabalhos propostos para discutir ou solucionar este problema (STEINBERG et al., 2017; MERCER et al., 2017) envolvem poucos casos ou

não comparam estatisticamente com o CBI. Então é o problema motivador desta tese desenvolver método equivalente ou melhor que o CBI sem incluir informações estáticas, gerando novas informações biomecânicas.

Esta seção apresenta uma revisão de literatura de forma cronológica dos principais trabalhos relacionados ao problema da tese. Vários trabalhos citados concluem que a biomecânica corneal tem potencial, com sua evolução, para o diagnóstico de casos suspeitos. Observa-se o destaque aos parâmetros de amplitude de deformação e amplitude de deflexão.

3 PRÉ-PROCESSAMENTO

Esse capítulo apresenta as bases de dados utilizadas e o método proposto para o pré-processamento das imagens da deformação corneal. Como foi mostrado na subseção 2.2.3 os principais trabalhos denominam de pré-processamento os passos para identificar corretamente a curvatura corneal.

Seguindo a separação proposta na subseção 2.2.1, dividiremos, apenas para melhor organização o método de pré-processamento em: (1) definir o contorno da córnea e (2) remover o movimento do globo ocular. Uma seção é proposta para cada etapa, explicando quais etapas foram escolhidas e aplicadas. Todo método foi proposto com base nos trabalhos já mencionados, mas vários desafios encontrados na base de dados, motivaram o desenvolvimento de novas alternativas. Optando de forma empírica pelos melhores métodos. A ferramenta utilizada para implementação foi o Matlab. O Algoritmo 1 e a Figura 31 mostram as etapas do método de pre-processamento.

Algoritmo 1: Método de pré-processamento das imagens.

Input : Imagens de todos os exames $L_{GRAY}\{e, i\}$

Output : Curvaturas corneais de todos os exames $C_{AD}(e, n, i)$

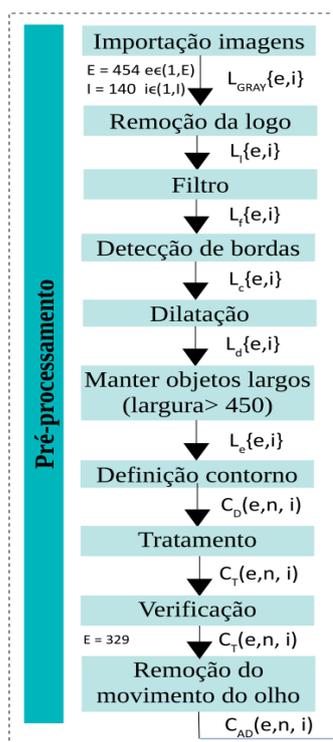
- 1 $L_l\{e, i\} \leftarrow L_{GRAY}\{e, i\}(m, n) \wedge$ Máscara A
 - 2 $L_f\{e, i\} \leftarrow$ Aplicando máscara de tamanho $M_{hi} \times N_{hi} \times I_{hi} = 3 \times 3 \times 3$ em $L_l\{e, i\}$
 - 3 $L_c\{e, i\} \leftarrow$ solução da Equação 3.1
 - 4 $L_d\{e, i\} \leftarrow$ solução da Equação 3.2
 - 5 $L_e\{e, i\} \leftarrow$ solução da Equação 3.3
 - 6 $C_D(e, n, i) \leftarrow$ solução da Equação 3.5 e Equação 3.7
 - 7 $C_T(e, n, i) \leftarrow$ solução da Equação 3.10
 - 8 $C_T(e, n, i) \leftarrow$ solução da Equação 3.13 que reduz quantidade de E
 - 9 $C_{AD}(e, n, i) \leftarrow$ solução da Equação 3.14
-

3.1 Bases de dados

Três bases de dados privadas foram organizadas com imagens obtidas do Corvis. Segue nome definido e detalhamento quantitativo de cada base:

1. **Base de treinamento:** 192 olhos com ceratocone (26.880 imagens) e 263 olhos normais (36.820 imagens), totalizando 455 olhos ($E = 455$) de 451 pacientes.
2. **Base de validação:** 119 olhos com ceratocone (16.660 imagens) e 206 olhos normais (28.840 imagens), totalizando 325 olhos ($E_v = 325$) de 324 pacientes.
3. **Base VAE-NT:** 64 olhos apresentando casos de ectasia muito assimétrica com topografia normal – *Very Asymmetric Ectasia with Normal Topography* (VAE-NT) – ($E_{VAE-NT} = 325$) de 64 pacientes, com 8.960 imagens.

Figura 31 – Diagrama que apresenta os passos do pré-processamento.



Fonte: Elaborada pela autora.

Os dados foram coletados no Instituto de Olhos Renato Ambrósio, Rio de Janeiro, Brasil e na *Vincieye Clinic in Milan*, Itália. Todos os pacientes foram submetidos a uma exame ocular completa, incluindo histórico de saúde oftalmológica e acuidade visual corrigida. Olhos com história de cirurgia ocular ou doença ocular prévia foram excluídos do estudo. O conjunto de dados foi obtido seguindo a Declaração de Helsinque. A classificação da base foi realizada pelo especialista responsável em cada clínica e revisada pelo outro especialista.

3.1.1 Função de cada base de dados

Apenas a Base de treinamento é utilizada para o desenvolvimento dos classificadores. A AUC-área abaixo da curva é definida como critério para seleção dos classificadores, pois representa ambos sensibilidade e especificidade, mas várias outras taxas padrões serão apresentadas e discutidas.

Apenas os melhores classificadores serão aplicados nas demais bases de dados: (1) o classificador sem informação de espessura com maior AUC (HANLEY; MCNEIL, 1982); e (2) o classificador com informação de espessura de maior AUC.

A Base de validação é usada para comprovação da performance dos melhores classificadores alcançada no treinamento. E a Base VAE-NT tem a intenção de avaliar a

performance na predição de casos subclínicos.

A Tabela 5 apresenta um resumo do quantitativo e a função de cada base de dados utilizada:

Tabela 5 – Resumo quantitativo e da função de cada base de dados.

Nome da base	Qtd total	Ceratocone	Normais	Função da base de dados
Base de treinamento	451	192	263	Desenvolvimento dos classificadores
Base de validação	325	119	206	Confirmar performance do desenvolvimento
Base VAE-NT	64	64	0	Testar capacidade de prever casos subclínicos

Fonte: Elaborada pela autora.

3.2 Definição do contorno corneal

Como apresentado na subseção 2.2.3 o método mais aplicado para definição de contorno é obtido através de importação das imagens, filtro, detecção de borda, operação morfológica e estabelecendo que os primeiros pontos brancos de cada coluna formam o contorno. Usando esses métodos como base um novo método é proposto.

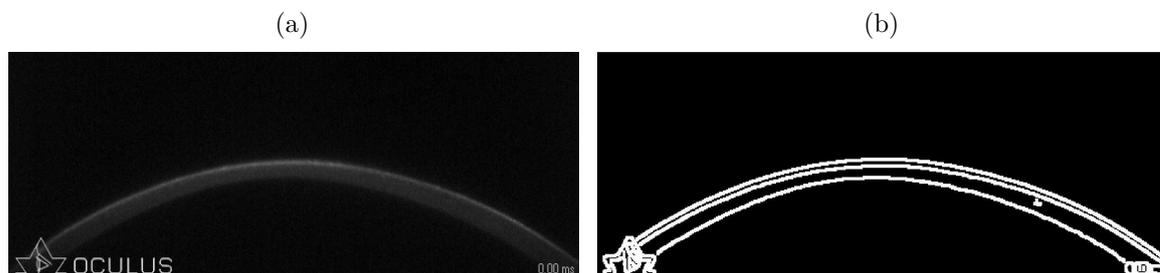
3.2.1 Importação das imagens

Usaremos uma notação semelhante a literatura apresentada anteriormente onde $I = 140$ é a quantidade de imagens da sequência e a resolução padrão das imagens do Corvis tem $M \times N = 200 \times 576$ pixels. A extensão dos arquivos é .jpg que são organizados em diretórios por exames e serão importados em uma única matriz de células denominada $L_{GRAY}\{e, i\}$. Onde e -linhas representa cada exame $e \in (1, E)$, E é a quantidade total de exames, i -coluna define a sequência de imagens $i \in (1, I)$. Em $L_{GRAY}\{e, i\}$ cada célula contém uma imagem $[m, n]$, onde m -linha $m \in (1, M)$ e n -coluna $n \in (1, N)$ da imagem. Quando a referência for feita a cada imagem de $L_{GRAY}\{e, i\}$ a seguinte notação é utilizada: $L_{GRAY}\{e, i\}(m, n)$.

3.2.2 Remoção da logomarca

A logomarca da fabricante do aparelho aparece no canto inferior esquerdo de todas as imagens. É necessário o cuidado na hora da aquisição do exame para evitar que a córnea esteja em contato com ela. Mas foram encontrados alguns, poucos, exames em que ocorre esse contato da logo com a curvatura superior da córnea. O objetivo é que a logomarca não influencie, ou influencie o mínimo possível na detecção de bordas. A Figura 32 apresenta a imagem original Figura 32a, e esta após a detecção de bordas Figura 32b, sem nenhum tratamento de remoção da logomarca.

Figura 32 – Presença da logomarca. (a) imagem original onde a logomarca faz contato com contorno corneal; e (b) mesma imagem após a detecção de bordas e a dilatação.



Fonte: Elaborada pela autora.

A remoção foi proposta através da aplicação de máscara preparadas manualmente. Algumas máscaras foram aplicadas e tiveram seus efeitos observados na imagem binarizada final. Duas opções de máscaras A e B, casos extremos entre as alternativas, serão apresentados:

- **Máscara A** foi preparada deixando apenas a logomarca e usando a imagem complementar como máscara, para ter a inversão de cores que viabiliza a remoção, Figura 33a.
- **Máscara B** foi preparada deixando a logomarca, aplicando inversão, borramento e colagem com opacidade reduzida, para tentativa da remoção dos pixels ao redor da logomarca com suavidade, Figura 33b.

A aplicação das máscaras ocorre através da operação lógica AND (\wedge) com cada imagem. Em todas as máscaras testadas se observou que a definição do contorno sofre menor influência, mas não deixa de ser influenciada. A Figura 34a mostra a mesma imagem apresentada em Figura 32a após a remoção da logomarca com a Máscara A, que não aparenta melhoria perceptível. A Figura 34c mostra a mesma imagem apresentada em Figura 32a após a remoção da logomarca com a Máscara B, agora há melhoria perceptível. Mas o resultado da aplicação da Máscara B na imagem binarizada não é boa Figura 34d. Provavelmente pelo método de detecção escolhido ser muito sensível as bordas deixadas pela máscara.

Já o resultado da detecção de bordas após a aplicação da Máscara A tem uma pequena melhoria na identificação do contorno, observe na Figura 34b que o contorno acima da logomarca tem uma presença maior do que na imagem binarizada sem a remoção da logo, Figura 32b. Então de forma empírica, a Máscara A foi escolhida. Por perceber visualmente nas imagens binarizadas uma pequena redução da interferência na curvatura. Essa etapa do método gera $L_i\{e, i\}$.

Figura 33 – Máscaras para remoção da logomarca. (a) Máscara A; e (b) Máscara B.

(a)



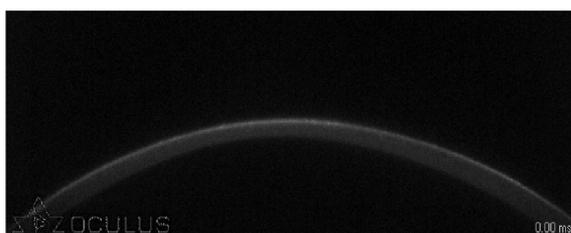
(b)



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 34 – Aplicação das máscaras. (a) Figura 32a após a aplicação da Máscara A; (b) esta após a detecção de bordas e dilatação; (c) Figura 32a após a aplicação da Máscara B; (d) esta após a detecção de bordas e dilatação;.

(a)



(b)



(c)



(d)

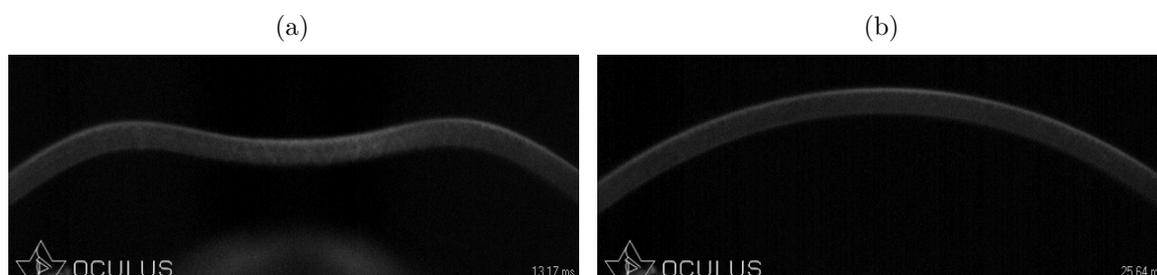


Fonte: Elaborada pela autora.

3.2.3 Filtro de mediana

Um filtro de mediana de máscara hi de tamanho $M_{hi} \times N_{hi} \times I_{hi} = 3 \times 3 \times 3$ pixels é aplicado, que resulta na sequência de imagens $L_f\{e, i\}$. Embora Koprowski e Ambrósio (2015) sugira um filtro de mediana com máscara h de tamanho $M_h \times N_h = 200 \times 576$ pixels, o método proposto em Koprowski et al. (2014) apresentou menos ruídos ao redor da córnea; observando diversas imagens após a detecção de borda. Provavelmente por considerar três imagens da sequência, pois se percebe uma pequena variação de iluminação inter imagens do mesmo exame e realizando o filtro com as três dimensões, apresenta melhores resultados. A Figura 35 mostra um exemplo de variação de iluminação do mesmo exame.

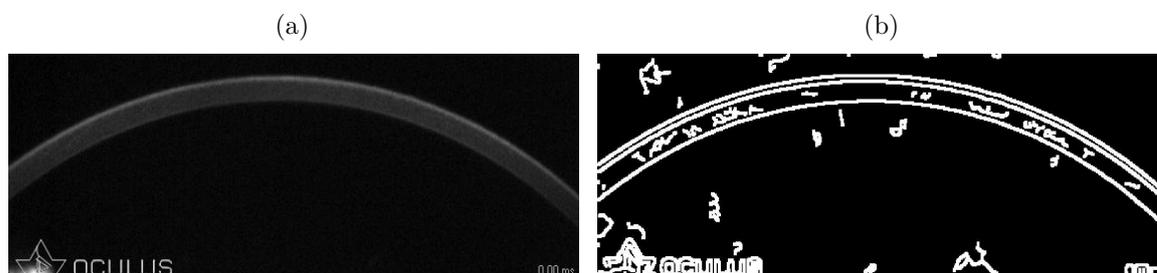
Figura 35 – Exemplo de variação de iluminação no mesmo exame.



Fonte: Elaborada pela autora.

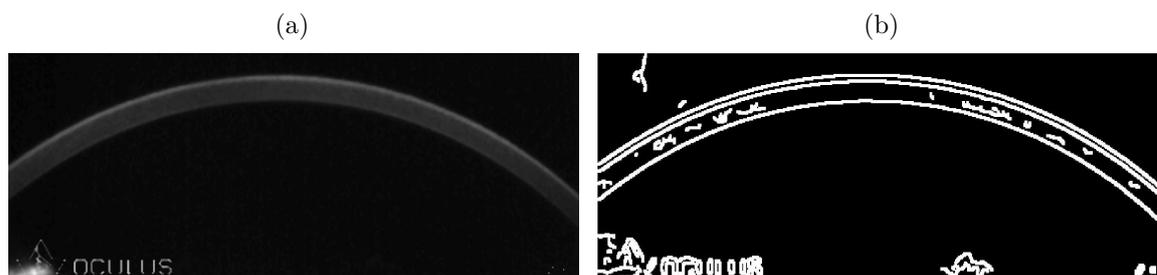
A Figura 36 mostra um exemplo da imagem original e sua imagem binarizada com o método de Canny que será explicada na subseção 3.2.4. A Figura 37 apresenta a mesma imagem após o filtro e sua respectiva binarização. É possível perceber que a detecção de bordas após o filtro Figura 37b apresenta resultado melhor que a detecção de bordas diretamente na imagem original Figura 36b.

Figura 36 – Exemplo de imagem (a) original; e (b) seu resultado após a detecção de bordas.



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 37 – Exemplo de imagem (a) filtrada; e (b) seu resultado após a detecção de bordas.



Fonte: Elaborada pela autora.

3.2.4 Detecção de borda

As imagens filtradas $L_f\{e, i\}$ são binarizadas usando o método de Canny de detecção de borda (CANNY, 1986), segundo o trabalho de Koprowski et al. (2014) que testa os método Canny e Otsu e concluí que o método de Canny apresenta melhores resultados. Vários métodos foram testados mas nenhum apresentou resultado melhor que o método de Canny. E esse método de detecção também é o método mais aplicado na literatura (KOPROWSKI et al., 2014; KOPROWSKI, 2014; KOPROWSKI et al., 2015; KOPROWSKI; AMBRÓSIO; REISDORF, 2015; KOPROWSKI, 2015). A seguinte configuração foi estabelecida: *threshold* $t_a(m, n)$ automático e desvio padrão do filtro Gaussiano com valor 2, resultando em $L_c\{e, i\}$:

$$L_c\{e, i\}(m, n) = \begin{cases} 1 & \text{se } L_f\{e, i\}(m, n) > t_a(m, n) \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (3.1)$$

Vários *threshold* foram testados. Usando valores altos, a córnea não era inteiramente detectada em algumas imagens como mostra a Figura 38a; e usando valores baixos resulta muitos ruídos em várias imagens, como apresenta a Figura 38b, não permitindo inclusive a identificação da córnea. Novamente, percebe-se que há variação de iluminação inter e intra exames. Sendo em cada imagem necessário um valor específico de *threshold*. Devido a isso a aplicação do *threshold* automático apresentou os melhores resultados.

Vários valores de desvio padrão do filtro Gaussiano também foram testados. Valores maiores que 2, deformavam o contorno da córnea Figura 39a e valores muito a baixo resultavam detalhamento excessivo Figura 39b. O valor 2 apresentou-se ideal no grupo de exames que foram observados. A Figura 40 mostra o resultado da detecção de bordas com a configuração escolhida.

E como citado na revisão de literatura subseção 2.2.3 os trabalhos de referência usam o método de Canny com *threshold* de 0,1 e desvio padrão do filtro Gaussiano de 0,99. O trabalho de Koprowski e Wilczynski (2018), publicado após a definição do método proposto aqui, usa outra forma de detecção de borda. O método de Otsu com a definição

Figura 38 – Exemplo de valores de *threshold*. (a) valor alto 0,6; e (b) valor baixo de 0,2.

Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 39 – Exemplo de valores de desvio padrão do filtro Gaussiano. (a) valor alto, exemplo de imagem aplicando desvio de valor 4; e (b) exemplo de valor baixo de 0,1.



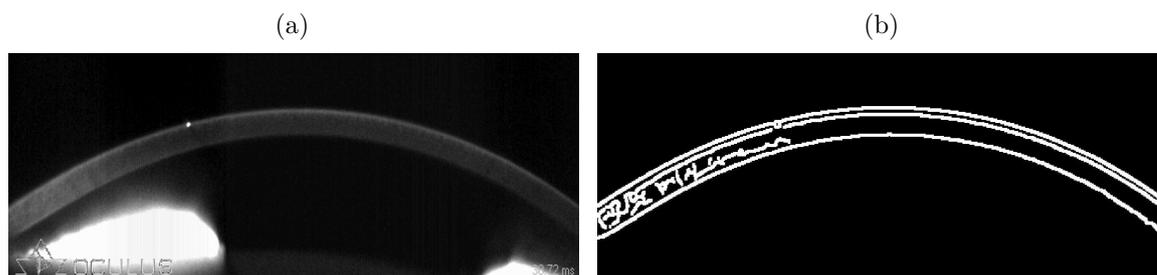
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 40 – Imagem com *threshold* automático e desvio padrão do filtro Gaussiano 2. Valores escolhidos para detecção de bordas Canny.

Fonte: Elaborada pela autora.

de *threshold* por coluna. Acredita-se que essa mudança de método, em relação a maioria dos seus trabalhos anteriores, é explicada devida a variação de iluminação nas imagens. Essa variação exige uma forma mais específica de definição do *threshold* por imagem. O método proposto aqui com a definição do *threshold* automático atende essa necessidade. A Figura 41a é um exemplo de imagem da base utilizada que apresenta problema atípico de iluminação. A Figura 41b mostra a imagem binarizada utilizando o método proposto.

Figura 41 – Exemplo de detecção de bordas em casos com problema atípico de iluminação.



Fonte: Elaborada pela autora.

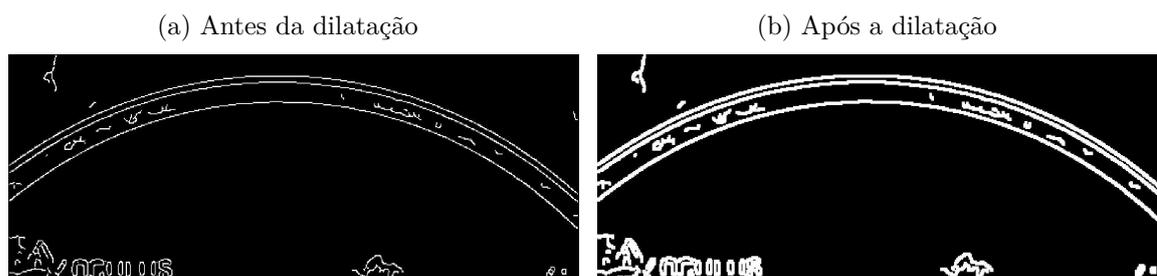
3.2.5 Dilatação

As imagens binarizadas $L_c\{e, i\}$ foram submetidas a operação apenas de dilatação. Usando um elemento estruturante $SE M_{SE} = 3 \times 3$ pixels; resultando em $L_d\{e, i\}$. A dilatação foi realizada para unir pixels adjacentes que fazem parte do contorno e não estavam integrados ao objeto.

$$L_d\{e, i\}(m, n) = \max_{SE} (L_c\{e, i\}(m, n)) \quad (3.2)$$

Outras operações são encontradas na literatura após a detecção de bordas; mas essa etapa depende do método de detecção aplicado. A Figura 42 apresenta uma imagem antes e depois da dilatação.

Figura 42 – Exemplo de dilatação.



Fonte: Elaborada pela autora.

3.2.6 Manter objetos largos

Objetos com comprimento de retângulo, medido em pixels, maiores que 450 pixels foram mantidos, gerando $L_e\{e, i\}$. Como a córnea é sempre o maior objeto, ela permanece e os ruídos são removidos. Todos os objetos presentes na imagem são rotulados gerando $J_i(m, n)$ e o comprimento do retângulo que se ajusta a cada objeto é mensurada $R_i(j)$,

$j \in (1, J)$ onde J é quantidade total de objetos da imagem. Os retângulos com comprimento maiores que 450 pixels permanecem.

$$L_e\{e, i\}(m, n) = \begin{cases} 1 & \text{se } J_i(m, n) \in (R_i(j) > 450) \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (3.3)$$

Os trabalhos Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014) e Kasprzak e Boszczyk (2016) especificam claramente a aplicação de critério para permanência de objetos na imagem. Ambos os métodos foram testados. O primeiro Koprowski, Kasprzak e Wróbel (2014) determina que apenas o objeto de maior área permaneça, propondo um tratamento de objetos conexos pela área que também foi testado nessa tese. Em algumas imagens da base, a curvatura superior não é o maior objeto. A Figura 43 mostra um exemplo em que o objeto de maior área é a curvatura inferior em branco.

O segundo trabalho de Kasprzak e Boszczyk (2016) opta por manter os objetos de bordas maiores que 100 pixels. Aplicando esse método muitos artefatos permanecem na imagem, novamente devido a sensibilidade do método de detecção de bordas escolhido. Assim, várias alternativas de critério de permanência foram avaliadas e a opção do comprimento do retângulo ajustado ao objeto se apresentou a melhor opção em todos os testes realizados.

O valor 450 pixels de comprimento do retângulo foi estabelecido como padrão, mas o ideal seria N pixels, como N é a quantidade total de colunas, permitindo permanecer apenas os objetos com comprimento total da imagem 576 pixels, pois a córnea ocupa toda a imagem. Mas optou-se por um valor menor porque ao testar o valor 576, vários exames não passaram pela verificação que será explicada na subseção 3.2.9. Muitas vezes devido a algumas poucas imagens do exame que não permitiam a visualização completa da córnea, todo o exame era desconsiderado. Para correção desses casos uma etapa de tratamento é sugerida, subseção 3.2.8.

Figura 43 – Exemplo de objeto de maior área em branco. Usando essa proposta só a curvatura inferior seria identificada.



Fonte: Elaborada pela autora.

3.2.7 Definição do contorno

O contorno superior da córnea é identificado em $L_e\{e, i\}(m, n)$ como o primeiro ponto branco de cada coluna, que gera a matriz $C_D(e, n, i)$. Método utilizado em maioria dos trabalhos apresentados na revisão do estado da arte:

$$L_R(m, n, i) = \begin{cases} m & \text{se } L_e\{e, i\}(m, n) = 1 \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (3.4)$$

$$C_D(e, n, i) = \begin{cases} \min_m(L_R(m, n, i)) & \text{se } L_e\{e, i\}(m, n) = 1 \\ 0 & \text{outro} \end{cases} \quad (3.5)$$

As imagens registradas pelo aparelho não possuem um padrão de sentido ocular, pois as imagens dos olhos esquerdos apresentam sentido nasal-temporal e as imagens dos olhos direitos apresentam sentido temporal-nasal. Então faz parte da definição do contorno proposta aqui manter um padrão temporal-nasal. Para isso uma função *flip* é aplicada na curvatura de cada imagem para a inversão de todos os olhos esquerdos, Equação 3.7. Esse foi um ponto levantado por especialista. Como o método proposto nesta tese identifica a maior deflexão, que pode ocorrer em coluna diferente da central, esse procedimento foi definido como necessário. Diferente do método do aparelho que identifica a deflexão na coluna central e esse procedimento não é necessário.

$$e_e = \{\text{olhos esquerdos}\} \quad (3.6)$$

$$C_D(e, n, i) = \text{flip}(C_D(e, n, i)) \forall i \text{ de } e_e \quad (3.7)$$

O contorno inclui o movimento do olho $C_{EM}(e, n, i)$, a amplitude de deflexão corneal $C_{AD}(e, n, i)$ e o contorno inicial $C_D(e, n, 1)$:

$$C_D(e, n, i) = C_{EM}(e, n, i) + C_{AD}(e, n, i) + C_D(e, n, 1) \quad (3.8)$$

3.2.8 Tratamento de descontinuidades

Percebe-se que ocorre descontinuidades pontuais no contorno, estando grande maioria das imagens do mesmo exame com a correta identificação do contorno, e apenas algumas imagens da sequência apresentando contorno incompleto. Devido a alguma variação da iluminação ou presença de artefato como cílios ou algum reflexo.

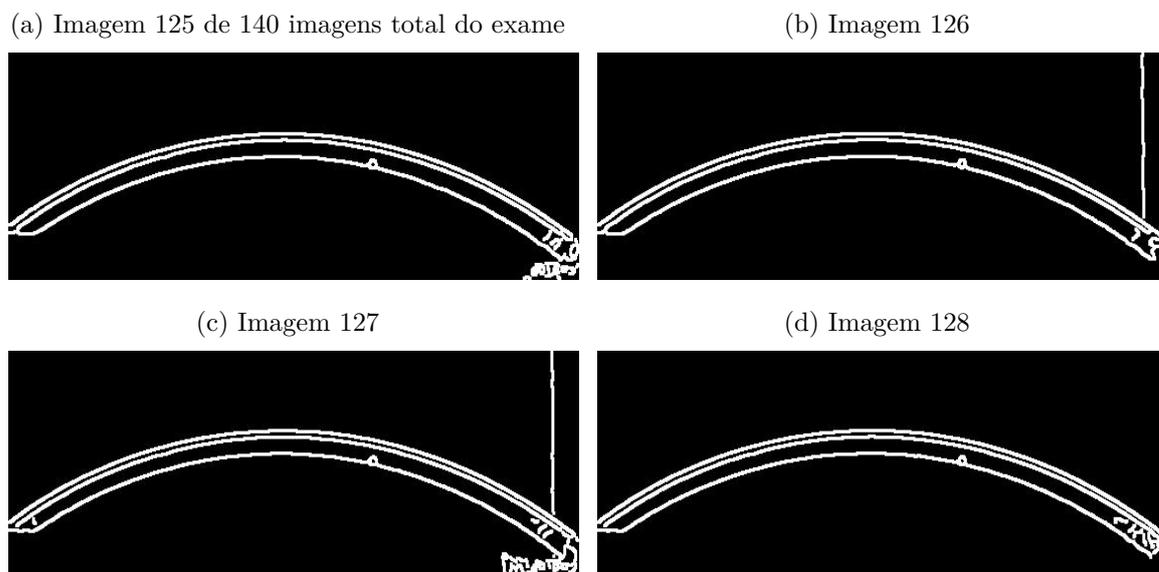
Observando erros de identificação do contorno nas imagens da base de dados, foram encontrados casos, que passariam a ter a correta identificação do contorno, aplicando o tratamento proposto por Kasprzak e Boszczyk (2016). O tratamento de Kasprzak e Boszczyk (2016) se baseia na posição dos pixels das imagem vizinhas $i - 1$ e $i + 1$ da

sequência, para correção do contorno; usando um valor de aproximação para posição descontinuada. Também foram usados como referências os valores das colunas próximas, da mesma imagem. Esse tratamento gera $C_T(e, n, i)$. A sequência apresentada na Figura 44 demonstra exemplo de exame que é corrigido por essa etapa do método.

$$d_p = C_T(e, n, i) - C_T(e, n + 1, i) \quad (3.9)$$

$$C_T(e, n, i) = \begin{cases} \text{media}(C_T(e, n - 1, i), C_T(e, n + 1, i), C_T(e, n, i + 1)) & \text{se } d_p > 15 \\ C_T(e, n, i) & \text{outro} \end{cases} \quad (3.10)$$

Figura 44 – Sequência de imagens do mesmo exame, apresentando exemplo de descontinuidade no contorno.



Fonte: Elaborada pela autora.

3.2.9 Verificação do contorno

O contorno $C_T(e, n, i)$ não pode apresentar nenhuma descontinuidade de pontos, e o máximo deslocamento aceito foi de 5 pixels entre colunas d_c da mesma imagem; e de 15 pixels da mesma coluna entre as imagens da série d_i . O método de verificação do contorno aplicado aqui é automático e semelhante ao proposto por Koprowski et al. (2014), sendo um pouco mais rigoroso na verificação, pois o autor não restringe limite de deslocamento de pixels entre colunas da mesma imagem. Inicialmente foi aplicado o método proposto por Koprowski et al. (2014) e observando o gráfico de algumas amostras de curvaturas, várias ainda apresentavam erros. Então com o objetivo de minimizar os erros de curvatura os valores propostos foram definidos de forma empírica. A Figura 45a

demonstra um gráfico com as curvaturas de um exame que apresenta erros e não passou da verificação do contorno; a Figura 45b mostra o gráfico com as curvaturas de um exame que passou na verificação do contorno.

$$d_c = C_T(e, n, i) - C_T(e, n + 1, i) \quad (3.11)$$

$$d_i = C_T(e, n, i) - C_T(e, n, i + 1) \quad (3.12)$$

$$C_T(e, :, :) = \begin{cases} \text{vazio} & \text{se } d_c > 5 \text{ ou } d_i > 15 \\ C_T(e, n, i) & \text{outro} \end{cases} \quad (3.13)$$

Essa verificação facilita a exclusão de exames em que junto ao contorno permaneceu algum artefato, inclusive poeira, que possam estar junto a córnea. Com esta proposta, os exames que não apresentam a curvatura inteira da córnea, em todas as imagens, serão removidos do experimento, alterando o valor de $E - \text{linhas}$ em $C_T(e, n, i)$. Essa verificação do contorno é imprescindível para a realização da próxima etapa corretamente.

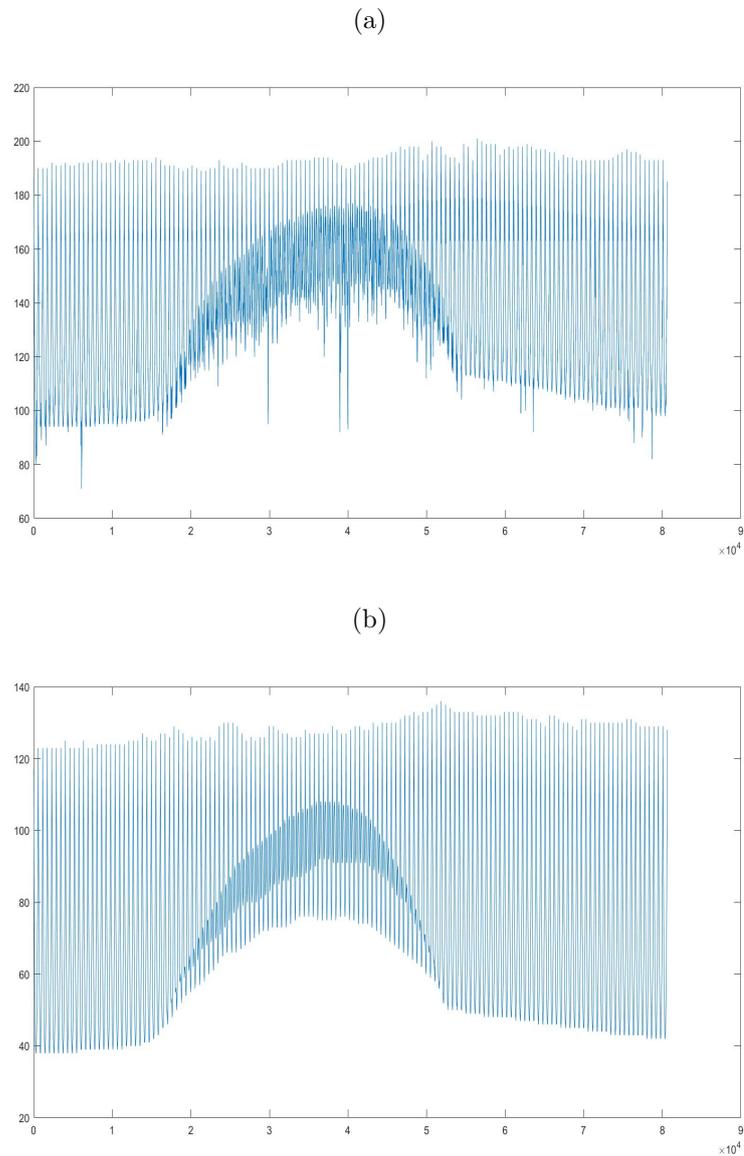
Essa etapa do método reduz a quantidade de casos nas bases de dados. Todos os passos explicados anteriormente como remoção da logomarca, filtro, identificação da melhor configuração para detecção de borda, manutenção de objetos largos e principalmente o tratamento das descontinuidades foram propostas especificamente para redução da quantidade de casos que não passam na validação. Observa-se que mais tratamentos podem ser proposto no momento de aquisição do exame, definindo um padrão de aceitação mínima por exemplo, evitando casos em que cílios ou reflexos anormais aparecem. Mas essas sugestões precisariam ser implementadas diretamente no dispositivo para serem aplicadas no momento da examinação, sendo soluções propostas para o futuro.

3.3 Remoção do movimento do olho

O movimento do olho já definido aqui como $C_{EM}(e, n, i)$. Foi removido seguindo a última proposta encontrada na literatura, que usa a média dos 10 pontos das extremidades do contorno para interpolação linear. Tal processo envolve determinar a linha reta que passa entre os pontos (n_l, f_l) e (n_r, f_r) , onde n_l e n_r são as extremidades do contorno, f_l é 1 e f_r é N . Assim a linha de inclinação definida entre as bordas, considera um intervalo maior para evitar a influência de pequenos erros presentes na segmentação. Desta forma a definição do deslocamento é mais precisa.

Assim o movimento do olho $C_{EM}(e, n, i)$ pode ser removidos do contorno geral $C_T(e, n, i)$ junto da curvatura contante $C_1(e, n, 1)$ para definição da amplitude de deflexão

Figura 45 – Exemplo de gráficos de curvaturas: (a) exame que não passou na verificação do contorno; e (b) exame que passou na verificação do contorno.



Fonte: Elaborada pela autora.

$C_{AD}(e, n, i)$, como segue:

$$C_{AD}(e, n, i) = C_T(e, n, i) - C_{EM}(e, n, i) - C_D(e, n, 1) \quad (3.14)$$

Onde:

$$C_{EM}(e, n, i) = f_l + (f_r - f_l) \cdot \frac{n - n_l(e, i)}{n_r(e, i) - n_l(e, i)} \quad (3.15)$$

$$f_l = 1 \quad f_r = N$$

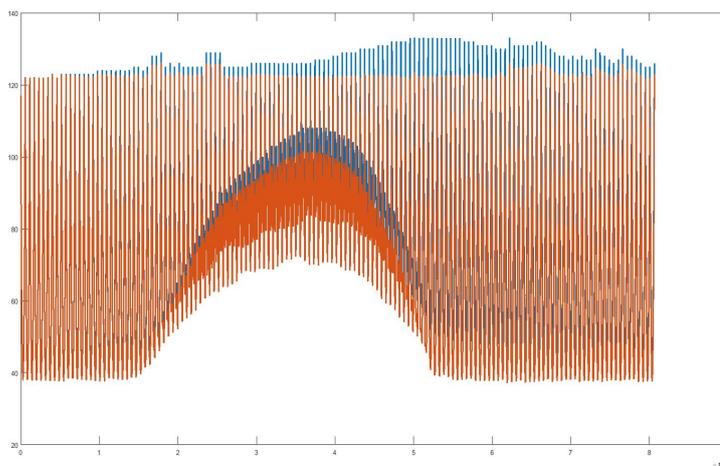
e

$$n_l(e, i) = \frac{1}{10} \sum_{n=1}^{10} C_T(e, n, i) \quad (3.16)$$

$$n_r(e, i) = \frac{1}{10} \sum_{n=N-9}^N C_T(e, n, i) \quad (3.17)$$

Com esta ação a proposta de processamentos das imagens, conhecida na literatura como pré-processamento é concluída.

Figura 46 – Exemplo de gráficos de curvaturas. Em azul o movimento total apresentado nas imagens $C_T(e, n, i)$; e em laranja o movimento apenas da córnea que é a amplitude de deflexão $C_{AD}(e, n, i)$.



Fonte: Elaborada pela autora.

4 AMPLITUDE DE DEFLEXÃO E COMPENSAÇÃO DA PIO

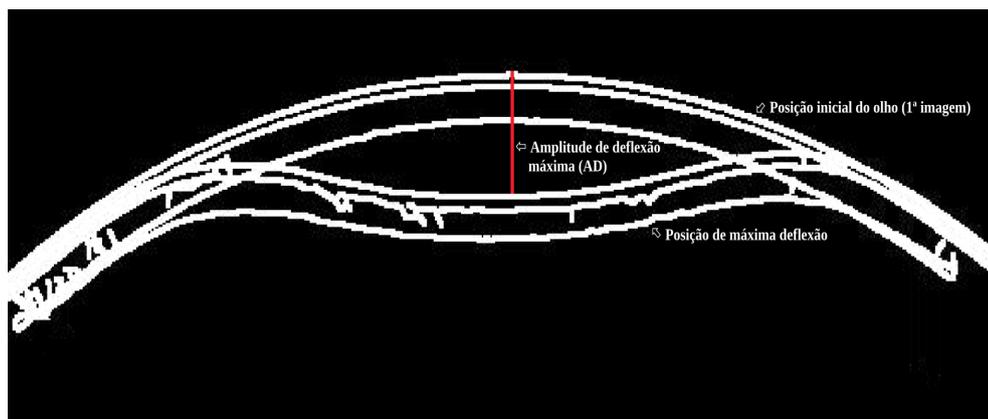
Esse capítulo apresenta o método proposto para processar os dados da curvatura corneal, extraídos no Capítulo 3. Explicando o desenvolvimento dos sinais de amplitude de deflexão, amplitude de deflexão normalizado e velocidade; e propondo uma forma diferenciada de análise através de intervalos. Em seguida é proposto um método para compensação da pressão intraocular por exame.

4.1 Definição da amplitude de deflexão máxima

Em $C_{AD}(e, n, i)$ temos todos os valores de todas as curvaturas dos exames. Normalmente na literatura para análise da amplitude de deflexão utiliza o valor central de cada imagem $(N/2, i)$. Assim o centro do jato de ar é avaliado. Mas a ectasia do ceratocone pode ser descentralizada. Assim é importante identificar o valor máximo de deflexão, que pode ocorrer fora do ponto central da imagem. Devido a isso, foi considerado como mais relevante o valor da máxima deflexão $AD(e, i)$, que é o máximo valor de $C_{AD}(e, n, i)$ em cada i . Como mostra a equação:

$$AD(e, i) = \max(C_{AD}(e, n, i)) \quad (4.1)$$

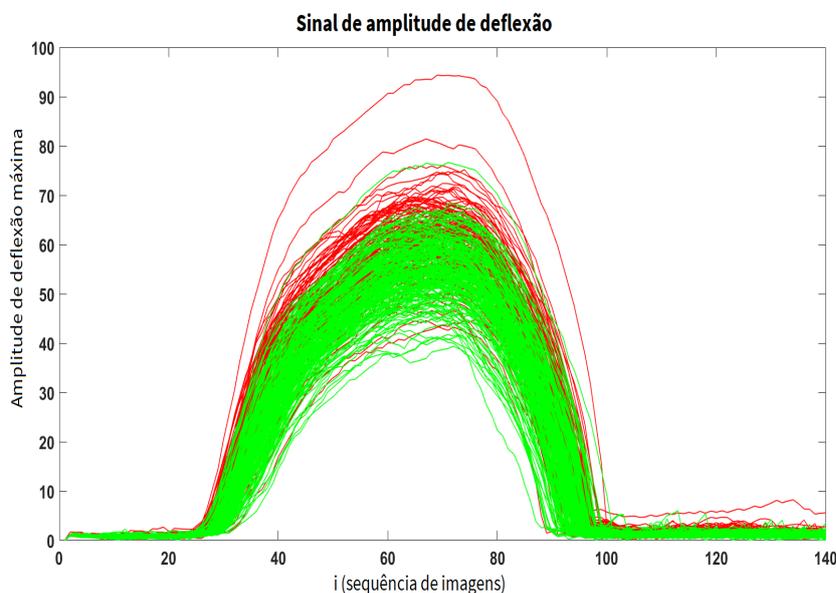
Figura 47 – Combinação da imagem inicial e da imagem da maior deflexão após pré-processamento. Com destaque em vermelho para a amplitude de deflexão.



Elaborada pela autora.

A $AD(e, i)$ é a sequência das máximas deflexões em cada imagem, sendo uma série temporal, aqui denominada de sinal AD. A Figura 48 mostra o sinal AD de 331 exames, 136 olhos com ceratocone em vermelho e 195 olhos saudáveis em verde. A próxima seção propõem a geração de duas variações deste sinal.

Figura 48 – Sinal de amplitude de deflexão de 331 exames. Cor vermelha são olhos com ceratocone e cor verde são olhos saudáveis.



Observa-se que há uma sobreposição grande dos valores de amplitude de deflexão, comparando casos normais e casos com ceratocone, como mostra o gráfico da Figura 48. Sabe-se que apenas esses valores não serão suficientes para distinção entre as classes, devido a isso no desenvolvimento dos classificadores os demais parâmetros calculados pelo aparelho Corvis são também incluídos como atributos.

4.1.1 Sinais AD normalizado e velocidade

O Corvis em relação a amplitude de deflexão apresenta apenas os seguinte parâmetros: Deflection Amp Max mm, Deflection Amp Max ms, HC Deflection Amp, A1 Deflection Amp e A2 Deflection Amp. Identificando valores pontuais: o seu valor máximo, o tempo que isso ocorre, e os valores nos momentos de maior curvatura e da primeira e segunda aplanção. Como a intenção de explorar ao máximo os valores relacionados a amplitude de deflexão, é proposta aqui a geração de dois sinais derivados do sinal $AD(e, i)$. O Algoritmo 2 e a Figura 49 apresentam os passos para geração das informações relacionadas a amplitude de deflexão.

O sinal normalizado $AD(e, i)$ é calculado a partir do valor da máxima amplitude de deflexão em cada exame. Então todos os valores de AD são divididos pela máxima AD do exame, como mostra a equação:

$$AD_n(e, i) = \frac{AD(e, i)}{\max(AD(e))} \quad (4.2)$$

A velocidade $V(e, i)$ é calculada através da aproximação da derivada do sinal AD.

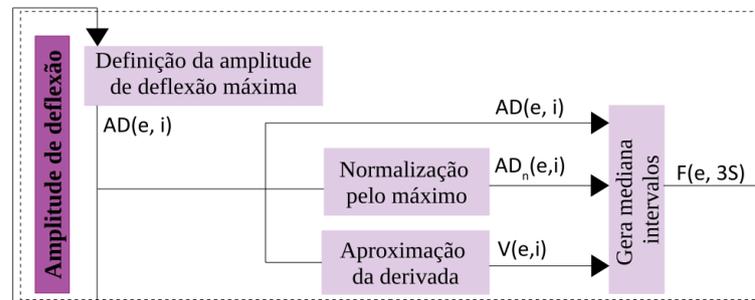
Algoritmo 2: Método para gerar medianas intervalos da amplitude de deflexão.

Input : Curvaturas corneais de todos os exames $C_{AD}(e, n, i)$

Output : Medianas dos intervalos dos sinais da Amplitude de Deflexão $F(e, 3S)$

- 1 $AD(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.1
 - 2 $AD_n(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.2
 - 3 $V(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.3
 - 4 $R_{AD}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.5
 - 5 $R_{AD_n}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.6
 - 6 $R_V(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.7
 - 7 $F(e, 3S) \leftarrow [R_{AD}(e, s), R_{AD_n}(e, s), R_V(e, s)]$
-

Figura 49 – Diagrama que apresenta os passos para geração das informações da amplitude de deflexão normalizada e velocidade.



Fonte: Elaborada pela autora.

Como mostra a equação a seguir, onde I é a quantidade total de imagens da sequência.

$$V(e, i) = \begin{cases} AD(e, i + 1) - AD(e, i) & \text{se } i < I \\ 0 & \text{outros} \end{cases} \quad (4.3)$$

4.1.2 Definição dos intervalos para análise dos sinais

O método sugerido aqui tem a intenção de realizar uma análise mais completa de cada sinal. Então é proposta a análise de diversos intervalos do sinal com a intenção de identificar os momentos de maior relevância. A proposta é observar os valores da amplitude de deflexão em diferentes trechos do exame, definindo intervalos de tempo. Além de analisar os valores de amplitude de deflexão $AD(e, i)$, os dois sinais derivados deste, a amplitude de deflexão normalizada $AD_n(e, i)$ e a velocidade $V(e, i)$ também tem seus intervalos definidos.

A abordagem proposta é: inicialmente, todos os valores dos sinais são incluídos, depois ele é dividido em 2 e a primeira metade sozinha é incluída, depois a segunda metade, dois é dividido em 3 e assim o primeiro 1/3 do sinal, depois o segundo 1/3 e assim por diante. Tal procedimento divide o sinal de amplitude de deflexão até 20 vezes, definindo um conjunto em s -intervalos, $s \in (1, S)$, onde S é a soma da progressão aritmética 1,2,...,19,20,

então $S = 210$:

$$\begin{aligned} Intervalos(1 : S) = & [(1 : I); (1 : round(I/2)); (round(I/2) + 1 : I); \dots \\ & (18 * round(I/20) + 1 : 19 * round(I/20)); (19 * round(I/20) + 1 : I)] \end{aligned} \quad (4.4)$$

Uma análise experimental foi realizada para empiricamente definir um número de divisões e o número foi 20, o qual é representativo em relação quantidade total de valores A quantidade de intervalos gerados de 210, conseqüentemente quantidade de atributos para seleção na próxima etapa, torna a seleção custosa computacionalmente mas aceitável, demorando mais de 4 horas. Valores maiores tiveram o processamento iniciado, mas apresentaram custo computacional alto, mais de 78 horas, não sendo viável o processamento. Para cada intervalo foi calculada a mediana e a média. A mediana apresentou melhores resultados em relação a média. Este processo gera $R_{AD}(e, s)$, que consiste em 210 valores de medianas baseados nos intervalos do sinal $AD(e, i)$:

$$R_{AD}(e, s) = mediana(AD(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.5)$$

Então a mesma análise dos intervalos realizada em $AD(e, i)$ foi aplicada em $AD_n(e, i)$ e $V(e, i)$, gerando $R_{AD_n}(e, s)$ e $R_V(e, s)$, que são os valores das medianas dos 210 intervalos de cada sinal. Calculados como segue as equações:

$$R_{AD_n}(e, s) = mediana(AD_n(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.6)$$

$$R_V(e, s) = mediana(V(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.7)$$

Os valores de mediana gerados são utilizados para desenvolvimentos de classificadores no próximo capítulo.

4.2 Compensação da PIO e da PIO corrigida

Como discutido na fundamentação teórica, a PIO influencia a deformação corneal (HUSEYNOVA et al., 2014; BAO et al., 2015), então esse trabalho propõe uma compensação da variação da PIO de cada exame nos valores de amplitude de deformação. A compensação aqui proposta é através da divisão do valor do sinal $AD(e, i)$ pela PIO de cada exame e também pelo valor da PIO corrigida biomecanicamente (bPIO). O Algoritmo 3 e a Figura 50 apresentam os passos para geração das informações relacionadas a amplitude de deflexão compensada.

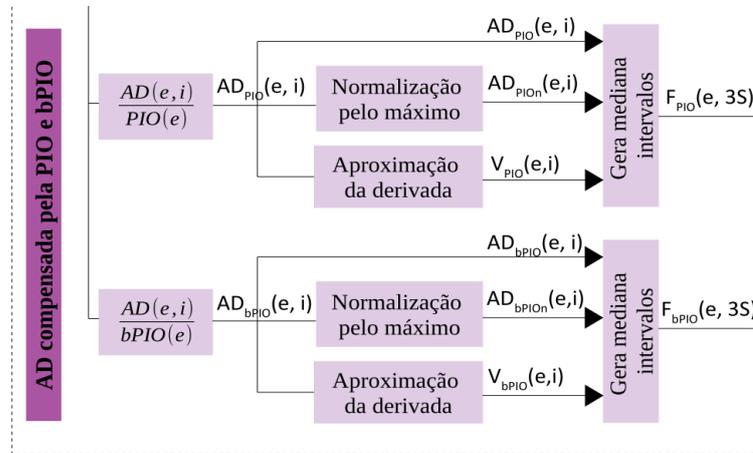
Algoritmo 3: Método para gerar medianas intervalos da amplitude de deflexão compensado.

Input : Curvaturas corneais de todos os exames $C_{AD}(e, n, i)$

Output : Medianas dos intervalos dos sinais da Amplitude de Deflexão compensados $F_{IOP}(e, 3S)$ e $F_{bIOP}(e, 3S)$

- 1 $AD_{PIO}(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.8
- 2 $AD_{PIO_n}(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.9
- 3 $V_{PIO}(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.10
- 4 $AD_{bPIO}(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.11
- 5 $AD_{bPIO_n}(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.12
- 6 $V_{bPIO}(e, i) \leftarrow$ solução da Equação 4.13
- 7 $R_{AD_{PIO}}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.14
- 8 $R_{AD_{PIO_n}}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.16
- 9 $R_{V_{PIO}}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.18
- 10 $R_{AD_{bPIO}}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.15
- 11 $R_{AD_{bPIO_n}}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.17
- 12 $R_{V_{bPIO}}(e, s) \leftarrow$ solução da Equação 4.19
- 13 $F_{IOP}(e, 3S) \leftarrow [R_{AD_{PIO}}(e, s), R_{AD_{PIO_n}}(e, s), R_{V_{PIO}}(e, s)]$
- 14 $F_{bIOP}(e, 3S) \leftarrow [R_{AD_{bPIO}}(e, s), R_{AD_{bPIO_n}}(e, s), R_{V_{bPIO}}(e, s)]$

Figura 50 – Diagrama que apresenta os passos para geração das informações relacionadas a amplitude de deflexão compensadas pela PIO e bPIO.



Fonte: Elaborada pela autora.

4.2.1 Compensação da PIO

Para a compensação dos valores da Pressão Intraocular (PIO) nos valores de amplitude de deflexão, o sinal $AD(e, i)$, é dividido pelo valor de PIO que é diferente em cada exame. A mesma proposta do sinal normalizado e da velocidade são aplicadas aqui após o sinal compensado.

A compensação da PIO no sinal $AD(e, i)$ gera o sinal compensado $AD_{PIO}(e, i)$,

calculado dividindo-o pela PIO, como mostra a equação:

$$AD_{PIO}(e, i) = \frac{AD(e, i)}{PIO(e)} \quad (4.8)$$

A normalização do sinal $AD_{PIO}(e, i)$ pelo seu valor máximo é realizada como mostra a equação:

$$AD_{PIO_n}(e, i) = \frac{AD_{PIO}(e, i)}{\max(AD_{PIO}(e))} \quad (4.9)$$

O calculo da velocidade do sinal $AD_{PIO}(e, i)$ também é proposto pela aproximação da derivada, como segue a equação:

$$V_{PIO}(e, i) = \begin{cases} AD_{PIO}(e, i+1) - AD_{PIO}(e, i) & \text{se } i < I \\ 0 & \text{outros} \end{cases} \quad (4.10)$$

4.2.2 Compensação da PIO corrigida

O mesmo método é proposto para a compensação da pressão intraocular biomecnicamente corrigida (bPIO). Dividindo o sinal $AD(e, i)$ pela bPIO e gerando os valores de normalização e velocidade.

O sinal compensado pela bPIO $AD_{bPIO}(e, i)$ é gerado pela divisão:

$$AD_{bPIO}(e, i) = \frac{AD(e, i)}{bPIO(e)} \quad (4.11)$$

O sinal normalizado é igual ao sinal $AD_{PIO_n}(e, i)$, afirmação constatada após calcular a normalização de cada sinal separadamente.

$$AD_{bPIO_n}(e, i) = AD_{PIO_n}(e, i) \quad (4.12)$$

E a velocidade do sinal compensado pela bPIO é também calculado pela aproximação da derivada como mostra a equação:

$$V_{bPIO}(e, i) = \begin{cases} AD_{bPIO}(e, i+1) - AD_{bPIO}(e, i) & \text{se } i < I \\ 0 & \text{outros} \end{cases} \quad (4.13)$$

4.2.3 Definição dos intervalos para análise dos sinais compensados

O mesmo método de análise dos intervalos é aplicado nos sinais gerados após a compensação da PIO e bPIO, gerando $R_{AD_{PIO}}(e, s)$, $R_{AD_{bPIO}}(e, s)$, $R_{AD_{PIO_n}}(e, s)$, $R_{AD_{bPIO_n}}(e, s)$, $R_{V_{PIO}}(e, s)$ e $R_{V_{bPIO}}(e, s)$, como segue.

$$R_{AD_{PIO}}(e, s) = \text{mediana}(AD_{PIO}(e, i)), \forall i \in \text{Intervalos}(s) \quad (4.14)$$

$$R_{AD_{bPIO}}(e, s) = mediana(AD_{bPIO}(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.15)$$

$$R_{AD_{PIO_n}}(e, s) = mediana(AD_{PIO_n}(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.16)$$

$$R_{AD_{bPIO_n}}(e, s) = mediana(AD_{bPIO_n}(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.17)$$

$$R_{V_{PIO}}(e, s) = mediana(V_{PIO}(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.18)$$

$$R_{V_{bPIO}}(e, s) = mediana(V_{bPIO}(e, i)), \forall i \in Intervalos(s) \quad (4.19)$$

Este capítulo apresenta os valores de mediana $R_{AD}(e, s)$, $R_{AD_n}(e, s)$, $R_V(e, s)$, $R_{AD_{PIO}}(e, s)$, $R_{AD_{bPIO}}(e, s)$, $R_{AD_{PIO_n}}(e, s)$, $R_{AD_{bPIO_n}}(e, s)$, $R_{V_{PIO}}(e, s)$ e $R_{V_{bPIO}}(e, s)$ que serão utilizados para criação dos classificadores na seção 5.1. A Tabela 6 resume os valores de mediana gerados neste capítulo.

Tabela 6 – Resumo dos valores de mediana gerados neste capítulo.

Grupo	Valores	Descrição
Amplitude de deflexão (AD) $F(e, 3S)$	$R_{AD}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos de AD
	$R_{AD_n}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos de AD normalizados
	$R_V(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos da velocidade AD
Amplitude de deflexão compensados pela PIO $F_{IOP}(e, 3S)$	$R_{AD_{PIO}}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos de AD compensados pela PIO
	$R_{AD_{PIO_n}}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos de AD compensados pela PIO normalizados
	$R_{V_{PIO}}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos da velocidade AD compensados pela PIO
Amplitude de deflexão compensados pela bPIO $F_{bIOP}(e, 3S)$	$R_{AD_{bPIO}}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos de AD compensados pela bPIO
	$R_{AD_{bPIO_n}}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos de AD compensados pela bPIO normalizados
	$R_{V_{bPIO}}(e, s)$	Valores de mediana dos intervalos da velocidade AD compensados pela bPIO

Fonte: Elaborada pela autora.

5 DESENVOLVIMENTO DE CLASSIFICADORES

Todos os valores de mediana elaborados no Capítulo 4 serão utilizados juntos aos parâmetros existentes do Corvis para no desenvolvimento de classificadores para detecção do ceratocone. Neste capítulo o método proposto para o desenvolvido desses classificadores será explicado.

5.1 Desenvolvimento dos classificadores

São propostas três abordagens para organização dos dados. Em resumo, os dados elaborados se dividem em: (1) informações sem compensação; (2) informações compensadas pela PIO; e (3) informações compensadas pela bPIO. O Algoritmo 4 e a Figura 51 apresenta os passos para o desenvolvimento dos classificadores.

Algoritmo 4: Método para o desenvolvimento dos classificadores.

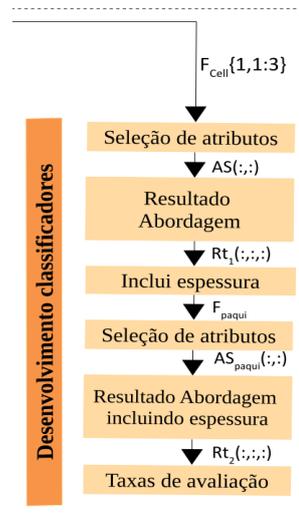
Input : Medianas dos intervalos dos sinais da Amplitude de Deflexão compensados e não compensado $F(e, 3S)$, $F_{IOP}(e, 3S)$ e $F_{bIOP}(e, 3S)$

Output : Taxas de avaliação dos classificadores *resultados*

- 1 $tipoFunc(:, :) \leftarrow$ ['linear', 'quadratic', 'diagquadratic', 'diaglinear', 'pseudolinear', 'pseudoquadratic']
- 2 $F_{Cell}(1, 1 : 3) \leftarrow$ $[[F(e, 3S)], [F_{IOP}(e, 3S)], [F_{bIOP}(e, 3S)]]$
- 3 **foreach** $i \in [1, length(F_{Cell})]$ **do**
- 4 $AS \leftarrow$ seleção_forward($F_{Cell}1, i$)
- 5 **foreach** $t \in [1, length(FuncType)]$ **do**
- 6 $Rt_1(:, i, t) \leftarrow$ função_discriminante($F_{Cell}(1, i)(AS), tipoFunc(:, t)$)
- 7 **end**
- 8 $R_1(:, i) \leftarrow$ retorna_melhor_predicao($Rt_1(:, i, t)$)
- 9 $F_{paqui} \leftarrow [R_1(:, i), Pachy(:, 1), PachySlope(:, 1), ARTh(:, 1)]$
- 10 $AS_{paqui} \leftarrow$ seleção_forward(F_{paqui})
- 11 **foreach** $t \in [1, length(FuncType)]$ **do**
- 12 $Rt_2(:, i) \leftarrow$ função_discriminante($AS_{paqui}(:, :)(AS_{paqui}), tipoFunc(:, t)$)
- 13 **end**
- 14 **end**
- 15 $resultados \leftarrow$ retorna_taxas_avaliacao(Rt_1, Rt_2)

Cada abordagem também incluirá os parâmetros do Corvis, objetivo é unir os parâmetros já desenvolvidos e gerar informações novas que possam contribuir para detecção do ceratocone. Na primeira abordagem proposta os 35 parâmetros biomecânicos serão inseridos: Def Amp Max, A1 Time, A1 Velocity, A2 Time, A2 Velocity, HC Time, Peak Dist, Radius, A1 Deformation Amp, HC Deformation Amp, A2 Deformation Amp, A1 Deflection Length, HC Deflection Length, A2 Deflection Length, A1 Deflection Amp, HC Deflection Amp, A2 Deflection Amp, Deflection Amp Max, Deflection Amp Max, Whole Eye Movement Max, Whole Eye Movement Max, A1 Deflection Area, HC Deflection Area,

Figura 51 – Diagrama que apresenta os passos para o desenvolvimento dos classificadores.



Fonte: Elaborada pela autora.

A2 Deflection Area, A1 dArc Length, HC dArc Length, A2 dArc Length, dArc Length Max, Max Inverse Radius1, DA Ratio Max2, DA Ratio Max1, Integrated Radius1, SPA1, IOP e bIOP. Nas segunda e terceira abordagens os dois parâmetros relacionados a PIO (IOP e bIOP) não serão incluídos pois suas informações já estão sendo utilizadas na compensação.

No segundo momento os três parâmetros estáticos do Corvis, relacionados a espessura (Pachy, PachySlope e ARTh), serão incluídos para a avaliação dos resultados. Assim os dados são organizados da seguinte maneira:

- **Abordagem 1:** Inclui as medianas dos intervalos relacionados ao sinal AD $R_{AD}(e, s)$, $R_{AD_n}(e, s)$ e $R_V(e, s)$ e os parâmetros biomecânicos do Corvis, incluindo valores da PIO.
- **Abordagem 2:** Inclui as medianas dos intervalos relacionados aos sinais compensados pela PIO $R_{AD_{PIO}}(e, s)$, $R_{AD_{PIO_n}}(e, s)$ e $R_{V_{PIO}}(e, s)$ e os parâmetros biomecânicos do Corvis, sem incluir os parâmetro IOP e bIOP.
- **Abordagem 3:** Inclui as medianas dos intervalos relacionados aos sinais compensados pela bPIO $R_{AD_{bPIO}}(e, s)$, $R_{AD_{bPIO_n}}(e, s)$ e $R_{V_{bPIO}}(e, s)$ e os parâmetros biomecânicos do Corvis, sem incluir os parâmetro IOP e bIOP.
- **Integração com informações da espessura:** O resultado de cada uma das abordagens será integrado aos parâmetros estáticos do Corvis relacionados a paquimetria: Pachy, PachySlope e ARTh.

As etapas e escolhas dos métodos para desenvolvimento dos classificadores são apresentadas nas próximas subseções.

5.1.1 Função Discriminante

Os classificadores propostos são desenvolvidos utilizando função discriminante (FISHERT, 1936). As seis funções existentes para aplicação no Matlab foram testadas: *linear*, *quadratic*, *diagquadratic*, *diaglinear*, *pseudolinear* e *pseudoquadratic*, a Tabela 7 descreve as funções. Para o treinamento e avaliação dos classificadores o método *leave-one-out-cross-validation* (LOOCV) foi aplicado.

Tabela 7 – Tipos de funções discriminante.

Função	Descrição	Tratamento do preditor
linear	Análise discriminante linear regularizada (do inglês <i>regularized Linear Discriminant Analysis</i> (LDA))	Todas as classes possuem a mesma matriz de covariância.
diaglinear	LDA	Todas as classes têm a mesma matriz de covariância diagonal.
pseudolinear	LDA	Todas as classes possuem a mesma matriz de covariância. A matriz de covariância é invertida, usando o pseudo inverso.
quadratic	Análise discriminante quadrática (do inglês <i>Quadratic Discriminant Analysis</i> (QDA))	As matrizes de covariância podem variar entre as classes.
diagquadratic	QDA	As matrizes de covariância são diagonais e podem variar entre as classes.
pseudoquadratic	QDA	As matrizes de covariância podem variar entre as classes. A matriz de covariância é invertida, usando o pseudo inverso.

Fonte: Adaptado e traduzido de The MathWorks Inc (2018).

Optamos pela função discriminante pois é um método aplicado na literatura (KOPROWSKI; AMBRÓSIO, 2015) e por ser uma opção que permite uma identificação mais clara da participação de cada atributo na resolução do problema. Isso viabiliza uma melhor discussão com os especialistas médicos, pois há uma necessidade das soluções propostas seguirem uma lógica clínica de raciocínio. Utilizando métodos mais simples em suas propostas de solução, por exemplo em casos de específica linearidade ou não é possível discutir com os especialistas quais parâmetros tiveram qual tendência; diferente de métodos caixa preta como as redes neurais. E na revisão de literatura os principais índices são propostos com regressão logística seguindo essa tendência. Mas outros algoritmos podem ser avaliados como trabalhos futuro.

Como além da base de treinamento há outras duas bases para validação, então foi escolhido o método *leave-one-out-cross-validation* (LOOCV), utilizá-lo é uma forma de

obter o máximo da base de treinamento. Os método de validação cruzada com 10 *folds* também foi aplicado, mas em todos os casos observados o método escolhido apresentou melhores resultados.

5.1.2 Seleção de atributos

O desenvolvimento dos classificadores é baseado na seleção de atributos *forward selection* usando o método *wrapper* (KOHAVI; JOHN, 1997). O método *backward selection* também foi aplicado, mas em todos os casos observados o *forward selection* apresentou melhores resultados. Como a quantidade de atributos é grande e os dados elaborados são similares, tem-se o objetivo de identificar os atributos de fato relevantes, para resolução do problema.

No método *wrapper* a seleção de cada atributo é realizada com um algoritmo de indução. Essa alternativa deixou a seleção mais elaborada e alcançou melhores resultados. A função discriminante também foi utilizada com *leave-one-out-cross-validation* (LOOCV) na seleção. Os tipos de função linear e quadrática foram aplicados, e a função linear apresentou melhores resultados. O critério para a seleção dos atributos foi a maximização da AUC.

A Figura 52 apresenta um resumo dos valores que são incluídos em cada abordagem indicando a quantidade de atributos. Onde a abordagem 1 totaliza 665 atributos e as abordagens 2 e 3 totalizam 663, pois não incluem os dois parâmetros relacionados a pressão intraocular.

5.2 Integração com informações da espessura

A inclusão dos dados paquimétricos do Corvis é proposta através de uma nova seleção de atributos. Junto ao resultado do classificador de cada abordagem, são adicionados os 3 parâmetros relacionados a paquimetria: Pachy, PachySlope e ARTh. E uma nova seleção é proposta com 4 atributos: resultado do classificador da abordagem mais Pachy, PachySlope e ARTh.

O mesmo método de seleção já mencionado na subseção 5.1.2 é aplicado. A Figura 53 mostra a proposta de inclusão das informações de espessura em cada abordagem.

Figura 52 – As três abordagens para o desenvolvimento de classificadores com base na seleção de atributos. Abordagem 1 inclui valores relacionados ao sinal de amplitude de deflexão e os parâmetros biomecânicos do Corvis. A abordagem 2 inclui valores relacionados ao sinal de amplitude de deflexão compensado pela PIO e os parâmetros biomecânicos do Corvis não incluindo os parâmetros IOP e bIOP. E a abordagem 3 inclui valores relacionados ao sinal de amplitude de deflexão compensado pela bPIO e os parâmetros biomecânicos do Corvis não incluindo os parâmetros IOP e bIOP

Abordagens para desenvolvimento dos classificadores					
	Sem incluir espessura				Seleção de atributos
Abordagem 1 <i>AD + param. Corvis</i>	$R_{AD}(e, s)$ 210 atributos	$R_{AD_n}(e, s)$ 210 atributos	$R_V(e, s)$ 210 atributos	Parâmetros biomecânicos do Corvis 35 atributos	Resultado Abordagem 1 (A1) (Total 665 atributos)
Abordagem 2 <i>AD compensada pela PIO + param. Corvis</i>	$R_{AD_{PIO}}(e, s)$ 210 atributos	$R_{AD_{PIO_n}}(e, s)$ 210 atributos	$R_{V_{PIO}}(e, s)$ 210 atributos	Parâmetros biomecânicos do Corvis sem PIO e bPIO 33 atributos	Resultado Abordagem 2 (A2) (Total 663 atributos)
Abordagem 3 <i>AD compensada pela PIO + param. Corvis</i>	$R_{AD_{bPIO}}(e, s)$ 210 atributos	$R_{AD_{bPIO_n}}(e, s)$ 210 atributos	$R_{V_{bPIO}}(e, s)$ 210 atributos	Parâmetros biomecânicos do Corvis sem PIO e bPIO 33 atributos	Resultado Abordagem 3 (A3) (Total 663 atributos)

Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 53 – Quadro da proposta de inclusão das informações de espessura em cada abordagem.

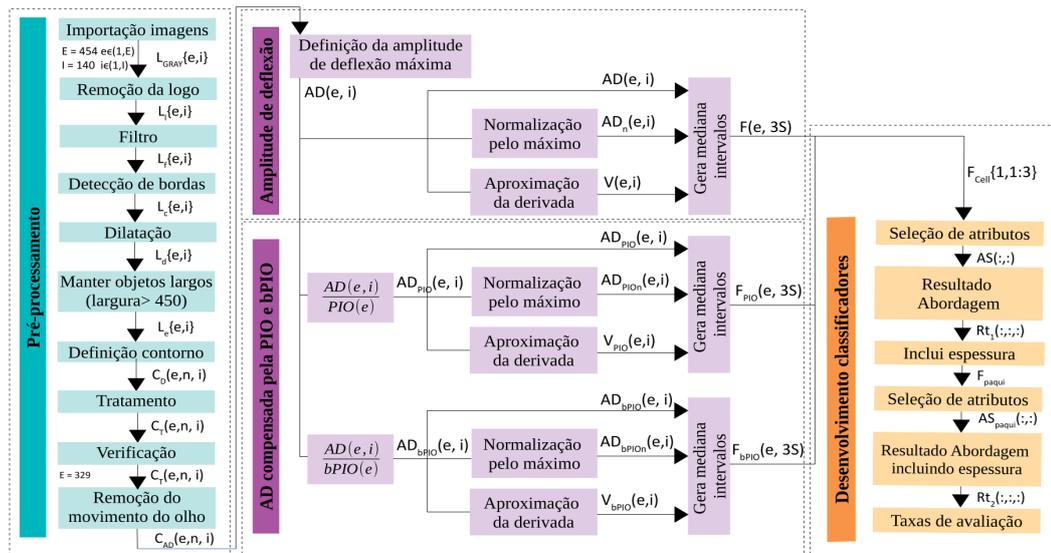
Integração com informações da espessura		
Seleção de atributos	Inclusão da espessura	Seleção de atributos
Resultado Abordagem 1	+ Inclusão do perfil de espessura horizontal (3 atributos)	Resultado Abordagem 1 (A1e) incluindo espessura (Total 4 atributos)
Resultado Abordagem 2	+ Inclusão do perfil de espessura horizontal (3 atributos)	Resultado Abordagem 2 (A2e) incluindo espessura (Total 4 atributos)
Resultado Abordagem 3	+ Inclusão do perfil de espessura horizontal (3 atributos)	Resultado Abordagem 3 (A3e) incluindo espessura (Total 4 atributos)

Fonte: Elaborada pela autora.

6 RESULTADOS

Unindo todas as etapas propostas, como mostra a Figura 54, temos o método completo proposto nesta tese, onde 6 classificadores são desenvolvidos. Este capítulo tem o objetivo de apresentar as bases de dados utilizadas e apresentar os resultados. Mostrando, comparando e discutindo a performance dos classificadores.

Figura 54 – Diagrama apresentando todo o método proposto.



Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 8 apresenta o tempo de execução de cada fase do método quando executado na base de treinamento.

Tabela 8 – Tempo de execução de cada etapa do método para desenvolvimento dos modelos na base de treinamento.

Etapa	Tempo de execução (segundos)	Tempo de execução (horas)
Pré-processamento	24499,63	6,80
AD e Compensação PIO	49,74	0,0138
Desenvolvimento classificadores	46221,53	12,84

Fonte: Elaborada pela autora.

6.1 Quantitativo das bases após a verificação

Todas as etapas propostas no pré-processamento, Capítulo 3, são realizadas com todas as bases de dados. Na etapa de validação subseção 3.2.9 cada base tem exames removidos devido a não identificação do correto contorno corneal.

A base de dados de treinamento reduz seu quantitativo em cerca 26% no total de exames, permanecendo 195 olhos saudáveis e 136 olhos com ceratocone, e E muda para $E = 331$. A base de dados de validação reduz um percentual equivalente, ficando com 243 olhos $E_v = 243$, 156 olhos saudáveis e 87 olhos com ceratocone. A base VAE-NT, os casos altamente assimétricos, tem menos exames excluídos proporcionalmente, permanecendo 53 casos na base, $E_{VAE-NT} = 53$.

Apenas os exames que passaram na verificação foram usados para o desenvolvimento dos classificadores ou avaliação da performance. A Tabela 9 apresenta um resumo quantitativo das bases de dados após a validação do contorno.

Tabela 9 – Resumo quantitativo das bases de dados após a validação do contorno.

Nome da base	Qtd total olhos	Qtd ceratocone	Qtd normais	% de redução
Base de treinamento	331	136	195	26,6%
Base de validação	243	87	156	25,2%
Base VAE-NT	53	53	0	17,2%

Fonte: Elaborada pela autora.

6.2 Resultados

Iniciaremos essa seção apresentando os atributos selecionados e a performance do treinamento em cada uma das três abordagens. Em seguida, apresentaremos os atributos selecionados e a performance do treinamento da integração com as informações de espessura. Depois, os resultados nas bases de validação e base VAE-NT são apresentados. E por fim, uma comparação estatística entre os resultados.

Em todas as avaliações de performance as taxas do *Corvis Biomechanical Index* (CBI) (VINCIGUERRA et al., 2016) dos mesmos casos serão apresentadas para comparação. Ao apresentar os parâmetros selecionados, a ordem na lista é a mesma ordem da seleção.

Para apresentar as performances as seguintes abreviações serão utilizadas: TP-verdadeiro positivo, TN-verdadeiro negativo, FP-falso positivo, FN-falso negativo, SPC-especificidade, SEN-sensibilidade, ACC-acurácia e AUC-área abaixo da curva. Uma análise dos possíveis pontos de corte foi realizada, mas o valor 0,5 apresentou os melhores resultados, então foi definido como padrão em todos os classificadores.

6.2.1 Resultados abordagens

Para o Abordagem 1, que envolve as medianas dos intervalos relacionados à amplitude de deflexão, junto com os parâmetros de saída do Corvis, não incluindo a espessura, os atributos selecionados foram:

1. SPA1 (ROBERTS et al., 2017)
2. Intervalo 3/13 DA
3. Intervalo 1/16 DA
4. Intervalo 10/12 V
5. Intervalo 12/12 V
6. Intervalo 12/13 V

Apenas o parâmetro do Corvis SPA1 foi selecionado e duas medianas dos intervalos referente ao início do sinal DA e intervalos referente ao final do sinal da velocidade V permanecem. Como a proposta do método *forward* é incluir apenas os parâmetros que geram ganho de AUC (critério definido), a tendência é selecionar poucos parâmetros, tanto esta abordagem como a terceira apresentaram apenas 6 parâmetros na seleção.

Para o Abordagem 2, que avalia a amplitude de deflexão compensada pela IOP juntamente com os parâmetros do Corvis, sem incluir IOP, bIOP e informações de espessura, os atributos selecionados foram:

1. A1 Deformation Amp(mm)
2. A2 Deflection Length
3. A2 Deflection Amp(mm)
4. DA Ratio Max 2mm
5. SPA1
6. Intervalo 3/4 DA_{IOP}
7. Intervalo 6/6 V_{IOP}
8. Intervalo 2/8 V_{IOP}
9. Intervalo 5/10 V_{IOP}
10. Intervalo 9/12 V_{IOP}

Nesta abordagem, 5 parâmetros do Corvis foram inicialmente selecionados. Três relacionados as momentos de aplanção, um ao momento de maior curvatura, em seguida o SPA1, a mediana de um intervalo do valor de amplitude de deflexão e várias medianas dos intervalos iniciais e final do sinal da velocidade.

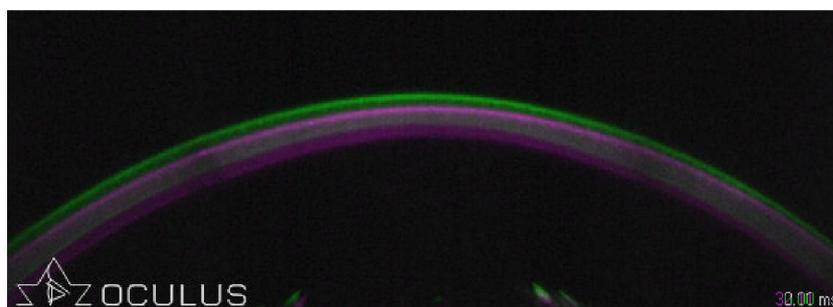
Para a Abordagem 3, que contém os valores compensados pela bPIO, os atributos selecionados foram:

1. SPA1
2. Intervalo $1/9 DA_{bIOP}$
3. Intervalo $12/16 DA_{bIOP}$
4. Intervalo $5/5 V_{bIOP}$
5. Intervalo $5/10 V_{bIOP}$
6. Intervalo $3/16 V_{bIOP}$

Semelhante ao resultado da Abordagem 1, apenas o SPA1 foi selecionado como parâmetro do Corvis, em seguida, duas medianas do sinal da amplitude de deflexão e três medianas do sinal da velocidade.

A presença recorrente das medianas de valores referente ao início e ao fim dos sinais, trazem a tona uma análise importante: a forma que a córnea começa resistindo a jato de ar e também como ela se move sozinha para retornar ao estado inicial são relevantes. E os parâmetros atuais propostos pelo Corvis não consideram inteiramente esses momentos, principalmente o final do exame. Não há parâmetro algum que apresente informações sobre o movimento final da córnea, apenas a segunda aplanação é avaliada. E uma curiosidade a comentar é que analisando alguns exames, se observa pequena diferença entre a posição da córnea na primeira e na última imagem do exame, como mostra a Figura 55. Podendo constatar que, em alguns casos, dentro do tempo do exame ou olho e/ou a córnea não retornam ao seu estado inicial. Isso pode ser melhor investigado e pode trazer alguma característica biomecânica nova.

Figura 55 – Diferença da posição da córnea entre a primeira em verde e a última imagem do exame em roxo.



Fonte: Elaborada pela autora.

A performance dos classificadores desenvolvidos na base de treinamento em cada abordagem biomecânica são mostrados na Tabela 10. A tabela também mostra os resultados obtidos com o *Corvis Biomechanical Index* (CBI) (VINCIGUERRA et al., 2016) que é

Tabela 10 – Resultados dos classificadores desenvolvidos na base de treinamento para cada abordagem biomecânica e também a performance do CBI nesta base. Melhor resultado em destaque.

CBI								
Funções	TP	FP	FN	TN	SEN	SPC	ACC	AUC
CBI	185	10	16	120	0.882	0.949	0.921	0.919
Abordagem 1 (A1)								
Funções	TP	FP	FN	TN	SEN	SPC	ACC	AUC
Linear/Pseudolinear	186	9	25	111	0.816	0.954	0.897	0.914
Diagquadratic	176	19	42	94	0.691	0.903	0.816	0.890
Diaglinear	180	15	30	106	0.779	0.923	0.864	0.914
Quadratic/Pseudoquadratic	178	17	34	102	0.750	0.913	0.846	0.895
Abordagem 2 (A2)								
Funções	TP	FP	FN	TN	SEN	SPC	ACC	AUC
Linear /Pseudolinear	190	5	16	120	0.882	0.974	0.937	0.954
Diagquadratic	180	15	38	98	0.721	0.923	0.840	0.897
Diaglinear	175	20	35	101	0.743	0.897	0.834	0.891
Quadratic/Pseudoquadratic	187	8	34	102	0.750	0.959	0.873	0.930
Abordagem 3 (A3)								
Funções	TP	FP	FN	TN	SEN	SPC	ACC	AUC
Linear/Pseudolinear	182	13	17	119	0.875	0.933	0.909	0.938
Diagquadratic	170	25	37	99	0.728	0.872	0.813	0.869
Pseudolinear	165	30	34	102	0.750	0.846	0.807	0.879
Quadratic/Pseudoquadratic	174	21	23	113	0.831	0.892	0.867	0.916

TP-verdadeiro positivo, TN-verdadeiro negativo, FP-falso positivo e FN-falso negativo.

SPC-especificidade, SEN-sensibilidade, ACC-acurácia, AUC-área abaixo da curva,

Fonte: Elaborada pela autora.

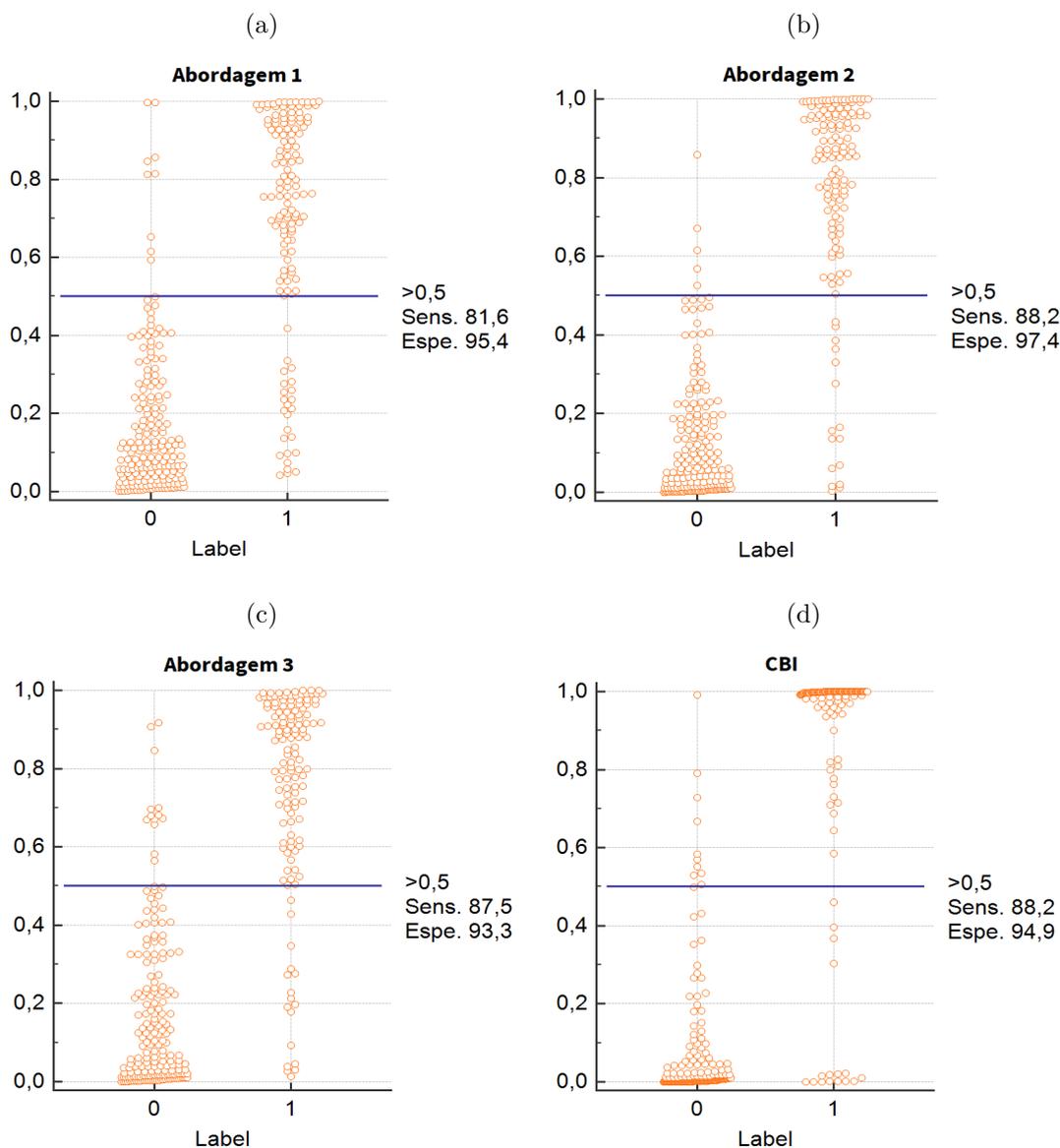
baseado nos parâmetros: A1 Velocity, ARTh, SPA1, DA Ratio Max 1mm, DA Ratio Max 2mm e um desvio padrão da DA, como apresentado na revisão de literatura.

As funções discriminantes do tipo linear apresentaram as maiores AUCs das funções das Abordagens 1, 2 e 3 foram 0,914, 0,954 e 0,938, respectivamente. O classificador linear da Abordagem 2 apresentou a melhor AUC e, portanto, foi considerado a melhor Abordagem biomecânica. A Figura 56 mostra os dotplots de cada abordagem, juntamente com uma comparação com o desempenho do CBI, Figura 56d.

Observa-se que a quantidade de falsos negativos, que resultará na taxa de sensibilidade de cada classificador é de muita importância neste trabalho, pois representam os casos doentes que o classificador erra a predição. A quantidade de falsos negativos do modelo de melhor acurácia foi igual a quantidade do CBI.

Ao todo foram avaliados 18 classificadores, e o resultado da melhor função discriminante de cada abordagem, terá as informações de espessura adicionadas a seguir.

Figura 56 – DotPlots. (a) Abordagem 1; (b) Abordagem 2; (c) Abordagem 3; e (d) CBI



Fonte: Elaborada pela autora.

6.2.2 Resultados integração espessura

Nesta seção um método é proposto para integração das informações de espessura geradas pelo Corvis. Lembrando que essas informações são referente a um corte horizontal da córnea. Os três parâmetros gerados pelo Corvis que compõe o Perfil Horizontal de Espessura Corneal (PHEC) são: Pachy, PachySlope e ARTh. A proposta aqui é adicioná-los aos resultados de cada abordagem, para uma nova seleção de atributos, usando as mesmas configurações. Então os atributos selecionados em cada abordagem com a inclusão serão apresentados, assim como a performance na base de treinamento.

Os atributos selecionados entre: resultado Abordagem 1, Pachy, PachySlope e

ARTh, foram:

1. Pachy
2. ARTh
3. Resultado da Abordagem 1

Para inclusão de paquimetria a Abordagem 2, os seguintes parâmetros foram selecionados:

1. PachySlope
2. Resultado da Abordagem 2

Para a Abordagem 3, esses foram os parâmetros selecionados:

1. Pachy
2. PachySlope
3. ARTh
4. Resultado da Abordagem 3

A Tabela 11 mostra a performance da melhor função para cada abordagem após a inclusão do perfil horizontal de espessura.

Tabela 11 – Resultados de cada abordagem ao incluir o perfil horizontal de espessura na base de dados de treinamento.

Abordagem	Função	TP	FP	FN	TN	SEN	SPC	ACC	AUC
Abordagem 1 + PHEC (A1e)	diagLinear	189	6	19	117	0,860	0,969	0,924	0,946
Abordagem 2 + PHEC (A2e)	diagQuadratic	188	7	14	122	0,897	0,964	0,937	0,960
Abordagem 3 + PHEC (A3e)	diagQuadratic	185	10	14	122	0,897	0,949	0,927	0,954

SPC-especificidade, SEN-sensibilidade, ACC-acurácia, AUC-área abaixo da curva,

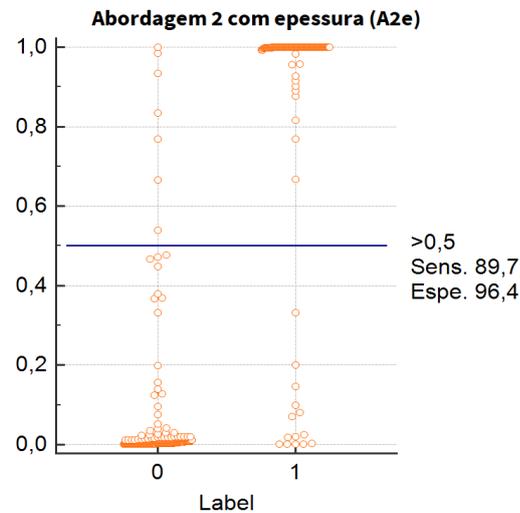
TP-verdadeiro positivo, TN-verdadeiro negativo, FP-falso positivo e FN-falso negativo.

Fonte: Elaborada pela autora.

O classificador gerado com a função *diagquadratic* na Abordagem 2e apresentou a maior AUC de 0,960, com especificidade de 0,964, um sensibilidade de 0,897 e uma acurácia de 0,937, conforme apresentado na Tabela 11. A Figura 57 mostra o dotplot para esta melhor abordagem.

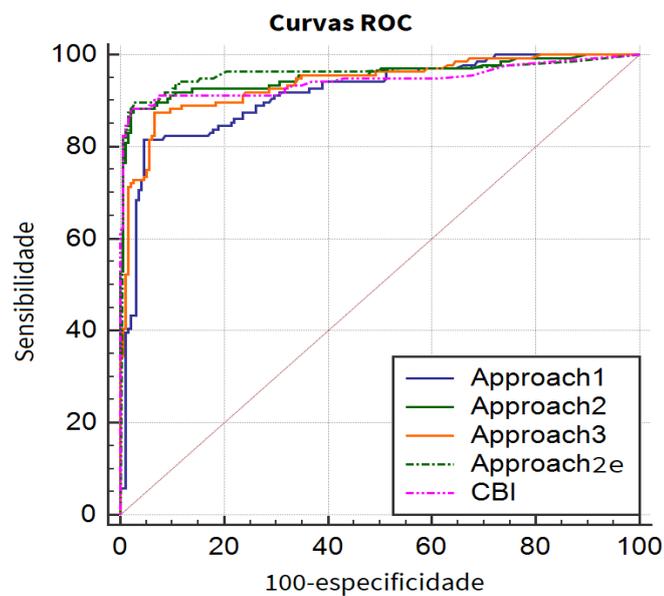
A Figura 58 mostra comparação das curvas *Operating Operating Characteristic* (ROC) para as três abordagens biomecânicas, a abordagem 2 com a inclusão do PHEC e também o CBI.

Figura 57 – DotPlot Abordagem 2 + PHEC (A2e)



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 58 – Comparação curvas ROC.



Fonte: Elaborada pela autora.

Finalizamos aqui a apresentação das performances na base de treinamento, a performance nas demais bases serão apresentados a seguir.

6.2.3 Resultados bases externas

Os dois melhores classificadores identificados pela AUC são: Abordagem 2 (A2) e Abordagem 2 com espessura (A2e). Essa seção propõe avaliar a performance da aplicação destes dois classificadores nas duas demais bases: de validação e base VAE-NT.

Na base de validação tanto o A2 como o A2e resultam AUC de 0,868, mas houve uma diferença na acurácia com 0,815 para A2 e 0,819 para A2e e 0,874 no CBI, conforme apresentado na Tabela 12.

Tabela 12 – Resultados do CBI, Abordagem 2 e Abordagem 2e na base de validação

Classificadores	TP	FP	FN	TN	SEN	SPC	ACC	AUC
CBI	150	6	24	63	0,724	0,962	0,877	0,874
Abordagem 2 (A2)	150	6	39	48	0,552	0,962	0,815	0,868
Abordagem 2 + PHEC (A2e)	151	5	39	48	0,552	0,968	0,819	0,868

SPC-especificidade, SEN-sensibilidade, ACC-acurácia, AUC-área abaixo da curva,

TP-verdadeiro positivo, TN-verdadeiro negativo, FP-falso positivo e FN-falso negativo.

Fonte: Elaborada pela autora.

Na base VAE-NT, os casos altamente assimétricos, o classificador A2 foi capaz de prever 16 dos 53 casos, resultando em 30% de sensibilidade. Quando o classificador A2e é aplicado, 17 casos são detectados, representando uma sensibilidade de 31%. Enquanto o CBI previu corretamente apenas 10 casos, resultando em uma precisão de 19%. A Tabela 13 mostra os resultados. Esse foi o principal ganho de resultado deste trabalho de tese, mostrando que as novas informações biomecânicas desenvolvidas aqui podem contribuir para detecção de casos que ainda não apresentam alterações topográficas.

Tabela 13 – Performance dos classificadores A2 e A2e na base VAE-NT.

Abordagens	Qtd acertos	% acerto
CBI	10	19%
Abordagem 2 (A2)	16	30%
Abordagem 2 + PHEC (A2e)	17	31%

Fonte: Elaborada pela autora.

6.2.4 Comparação estatística

Um avaliação estatística é proposta inicialmente para comparar a performance entre as abordagens biomecânicas. Para isso foi calculando o nível de significância entre os resultados das três abordagens A1, A2 e A3. Verificando se há diferença estatística entre elas. A Tabela 14 mostra os resultados de comparação entre os pares.

Considerando um nível de significância de 0,05, podemos concluir que entre todas as abordagens biomecânicas houve diferenças estatísticas.

Também foram avaliadas as diferenças entre o CBI e as abordagens A2 e A2e. Conforme apresentado na Tabela 15, não houve diferença significativa em nenhum dos pares analisados, considerando um nível de significância de 0,05.

Tabela 14 – Comparação do nível de significância entre as abordagens biomecânicas.

Parares de comparação	Nível de significância
Base de treinamento	
Abordagem 1 ~Abordagem 2	P = 0,0007
Abordagem 1 ~Abordagem 3	P = 0,0302
Abordagem 2 ~Abordagem 3	P = 0,0466

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 15 – Comparação do nível de significância entre o CBI e as abordagens A2 e A2e.

Parares de comparação	Nível de significância
Base de treinamento	
CBI ~Abordagem 2	P = 0,5035
CBI ~Approach 2e	P = 0,3224
Abordagem 2 ~Abordagem 2e	P = 0,4392
Base de validação	
CBI ~Abordagem 2	P = 0,7828
CBI ~Abordagem 2e	P = 0,8016
Abordagem 2 ~Abordagem 2e	P = 0,9093

Fonte: Elaborada pela autora.

6.3 Discussão

O estudo da biomecânica da córnea é clinicamente relevante na triagem de ceratocone leve e forma frustra de ceratocone. O presente trabalho criou classificadores para detecção de ceratocone com base nos valores de amplitude de deflexão (sinal AD) com e sem compensação da PIO e da bPIO. O objetivo deste estudo foi desenvolver um classificador com apenas informações biomecânicas da córnea. Uma das abordagens testadas no estudo (Abordagem 2) foi considerada a melhor abordagem biomecânica, que forneceu resultados que não mostraram diferenças significativas do CBI (VINCIGUERRA et al., 2016). Apesar do fato de o CBI incluir informações sobre o Perfil Horizontal de Espessura Corneal (PHEC). No entanto, quando as informações do PHEC foram integradas, um nível de significância maior que 0,05 foi mantido, mas com uma pequena melhora na acurácia. Como os resultados sem compensação de PIO (Abordagem 1) são significativamente menores que os resultados dos valores compensados (Abordagens 2 e 3), podemos afirmar que a proposta de compensação feita através da divisão, que é considerada uma compensação linear simples, trouxe considerável melhoria para a detecção de ceratocone. Comparando a Abordagem 2 - compensação pela PIO e Abordagem 3 - compensação bPIO, percebe-se que não houve diferença significativa.

O trabalho de Kóprowski e Ambrósio (2015) avalia os valores de vibração da córnea para classificação de ceratocone com precisão de 92%, confirmando que é útil avaliar a

vibração da córnea. Como a Abordagem 2e apresentou acurácia maior que 93% na base de dados de treinamento, seria interessante investigar se o resultado da avaliação dos valores de vibração corneana após a compensação da PIO, se aumentaria a acurácia de Koprowski e Ambrósio (2015). Em relação ao trabalho de Mercer et al. (2017) que alcança AUC de 98,5, aparentemente superior mas este trabalho não realiza uma comparação direta com os resultados do CBI, para confirmação se é estatisticamente superior ou equivalente ao CBI sem incluir informações de espessura. O método proposto aqui gera novas informações biomecânicas, contribuindo para a evolução dessa área de pesquisa.

Quanto aos índices BAD (CORREIA et al., 2012) e TBI (AMBRÓSIO et al., 2017), é uma tendência juntar parâmetros de saída de vários dispositivos para obter melhores taxas de previsão. BAD - índice que une topografia e tomografia; e o TBI - índice que une tomografia e biomecânica; são os índices que alcançam melhores taxas de detecção de ceratocone apresentando AUC de 1,00 e AUC de 0,996, respectivamente, para os casos relatados. Para comparação estes trabalhos propomos juntar as novas informações biomecânicas geradas neste estudo com informações de outros métodos clássicos de análise da córnea como tomografia, que incluem informações de espessura mais detalhadas e topografia.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho tem como foco desenvolver um método de detecção para o ceratocone baseado apenas em informações biomecânicas geradas pelo aparelho Corvis. Para isso, três etapas foram propostas: iniciando pela elaboração de um novo método de pré-processamento das imagens do Corvis; uma proposta de processamento dos dados da curvatura extraídos das imagens, a partir da compensação da pressão intraocular e da análise mais elaborada de sinais; e finalizando com o desenvolvimento dos classificadores com várias abordagens, com e sem compensação da pressão intraocular.

No método de pré-processamento proposto, algumas etapas foram baseadas nos principais trabalhos do estado da arte, prezando métodos existentes ou propondo ajustes, mas também foram propostas novas etapas: a tentativa de remoção da logomarca, a manutenção de objetos baseando-se na largura do retângulo e a inversão dos olhos esquerdos para definição do contorno. Propomos o método de detecção de bordas Canny com configuração diferentes e uma validação mais rigorosa do contorno. As etapas mantidas como propostas na literatura foram: o filtro de mediana, a definição do contorno pelos primeiros pontos brancos de cada coluna e o tratamento de discontinuidades.

Quanto ao processamentos dos dados da curvatura propomos um método não investigado anteriormente que se baseia no valor de deflexão máxima em cada imagem e na análise dos intervalos dos sinais de amplitude de deflexão, amplitude de deflexão normalizado e velocidade. Também foi proposta a compensação da variação da Pressão Intraocular (PIO) por exame. Procedimentos que geraram novas informações biomecânicas da córnea.

Desta forma, um método para desenvolvimento dos classificadores é proposto, se baseando em função discriminante e seleção de atributos. Este método utiliza todas as novas informações produzidas neste trabalho organizando-as em 3 abordagens: novos valores de amplitude de deflexão; valores compensados pela PIO; e valores compensados pela bPIO. Todas as abordagens incluindo os parâmetros existentes no Corvis sem incluir a paquimetria, que foi integrada aos resultados em seguida, gerando mais 3 classificadores incluindo informações paquimétricas.

7.1 Contribuições

A principal contribuição deste trabalho foi desenvolver um método para detecção do ceratocone apenas com informações biomecânicas. Como comprovado pela análise estatística o classificador da segunda abordagem, que envolve os dados compensados pela PIO e apenas dados biomecânicos da córnea, é equivalente ao *Corvis Biomechanical Index* (CBI) que ainda considera informações da espessura corneal. Assim desenvolvendo um

método de classificação totalmente biomecânico, objetivo desta tese. Com destaque para o principal ganho em resultado na base VAE, os casos altamente assimétricos, que alcançou 30% de sensibilidade enquanto o CBI teve apenas 19%.

Uma contribuição foi observar a influência da variação da Pressão Intraocular (PIO) no movimento corneal, para detecção do ceratocone. Nas análises estatísticas apresentadas, podemos confirmar que há diferenças significativas dos resultados dos classificadores sem e com a compensação. Ratificando o que se encontra na literatura, que há relação entre PIO e a amplitude de deflexão, mas agora verificando que essa relação impacta na detecção do ceratocone.

Outra contribuição foi propor um novo método para análise dos valores de amplitude de deflexão. Método que permite avaliar diversos momentos de deflexão, não se limitando aos valores pontuais nas aplanções ou na maior concavidade. Assim confirmando o que se encontra na literatura que os valores de Amplitude de Deflexão (AD) e a Velocidade (V) corneal são relevantes para detecção do ceratocone (TIAN et al., 2014b; YE et al., 2015).

Também é uma contribuição deste trabalho a avaliação da inclusão de informações de espessura em classificadores baseados em informações biomecânicas. Uma pequena melhora na acurácia foi percebida, mas não foi encontrada diferença significativa para comprovar os achados de (VINCIGUERRA et al., 2018). Acreditamos que esse ponto pode ser mais explorado, provavelmente algoritmos mais elaborados possam trazer melhores resultados. Pois essa integração entre biomecânica e paquimetria já é reconhecida como sucesso em outros tipos de integração, como no *Tomographic and Biomechanical Index* (TBI) que envolve dados biomecânicos e paquimétricos.

Um artigo de título “*Corneal deformation amplitude analysis for keratoconus detection through compensation for intraocular pressure and integration with horizontal thickness profile*” foi redigido com os principais achados desta tese e submetido ao periódico: *Computers in Biology and Medicine*. Este artigo está em fase final de avaliação.

7.2 Trabalhos Futuros

Diversos trabalhos futuros podem ser propostos: formas complexas para compensação da PIO; desenvolvimentos dos classificadores com métodos mais elaborados; estudo do epitélio corneal para detecção do ceratocone; análise da complementariedade dos resultados dos classificadores desenvolvidos, propondo multi-classificadores; análise da relevância dos atributos com outros métodos como anova e também uma análise da posição da córnea na última imagem.

A principal sugestão para trabalhos futuros é combinar as novas informações biomecânicas geradas neste estudo com informações de outros métodos clássicos de análise

da córnea como tomografia, topografia e também dados clínicos. Esses métodos clássicos disponibilizam informações de espessura e elevação detalhadas da córnea e utilizando dados clínicos de cada paciente como idade e erro refracional, é possível desenvolver métodos para detecção prévia de ceratocone. Uma análise de risco do desenvolvimento do ceratocone é necessária principalmente para os candidatos à cirurgia refrativa. Esse tipo de cirurgia pode gerar como complicação o ceratocone iatrogênico (ectasia).

Mais uma opção de trabalho futuro é a utilização do método *Deep learning* nas informações biomecânicas da córnea. É perceptível a contribuição da Inteligência Artificial (IA) para evolução da oftalmologia (DU; LI; HU, 2018), especificamente na detecção do ceratocone, que avançou nos últimos anos (VINCIGUERRA et al., 2016; AMBRÓSIO et al., 2017; LOPES et al., 2018; JACINTO, 2018). A oftalmologia tem ainda muitas prospecções de avanço (HOGARTY; MACKKEY; HEWITT, 2018). O objetivo é auxiliar aos oftalmologistas quando a decisão cirúrgica e na escolha do método cirúrgico mais adequado para cada paciente.

REFERÊNCIAS

- ALI, N. Q. et al. Biomechanical Responses of Healthy and Keratoconic Corneas Measured Using a Noncontact Scheimpflug-Based Tonometer. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 55, n. 6, p. 3651, jun 2014. Disponível em: <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-13715>>. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 61.
- AMARAL, W. O. G. et al. Espessura central e periférica da córnea: influência na medida da pressão intra-ocular pelo Tonopen. *Arq Bras Oftalmol*, v. 69, n. 1, p. 41–45, 2006. Citado na página 31.
- AMBRÓSIO, R.; BELIN, M. W. Enhanced Screening for Ectasia Risk prior to Laser Vision Correction. p. 23–33, 2017. Disponível em: <<http://www.amazon.com/Corneal-Collagen-Linking-Farhad-Hafezi/dp/1617110760>>. Citado na página 31.
- AMBRÓSIO, R. et al. Novel Pachymetric Parameters Based on Corneal Tomography for Diagnosing Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 27, n. 10, p. 753–758, oct 2011. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.slackinc.com/doi/resolver.asp?doi=10.3928/1081597X-20110721-01>>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 37.
- AMBRÓSIO, R. et al. Corneal Biomechanics in Ectatic Diseases: Refractive Surgery Implications. *The Open Ophthalmology Journal*, v. 11, n. Suppl-1, M2, p. 176–193, 2017. ISSN 1874-3641. Disponível em: <<http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOOPHTJ-11-176>>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 63.
- AMBRÓSIO, R. et al. Ectasia Detection by the Assessment of Corneal Biomechanics. *Cornea*, v. 35, n. 7, p. e18–e20, 2016. ISSN 0277-3740. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003226-201607000-00023>>. Citado na página 62.
- AMBRÓSIO, R. et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *Journal of Refractive Surgery*, v. 33, n. 7, p. 434–443, 2017. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20170426-02>>. Citado 4 vezes nas páginas 26, 65, 104 e 107.
- AMBRÓSIO, R. et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for Assessing Corneal Biomechanical Properties. v. 72, n. 2, p. 99–102, 2013. ISSN 00347280. Citado 3 vezes nas páginas 29, 42 e 43.
- AMERICA, C. R. F. of. *Keratoconus*. 2018. Disponível em: <<http://www.cornea.org/Learning-Center/Conditions-Research-Areas/Keratoconus.aspx>>. Acesso em: 18 out. 2018. Citado na página 29.
- ANDERSON, K.; EL-SHEIKH, A.; NEWSON, T. Application of structural analysis to the mechanical behaviour of the cornea. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 1, n. 1, p. 3–15, 2004. ISSN 17425662. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 39.

ATCHISON, D. A.; SMITH, G. *Optics of the Human Eye*. [s.n.], 2000. ISBN 0 7506 3775 7. Disponível em: <http://www.opt.uh.edu/onlinecoursematerials/PHOP6241/Optics/Readings_Lecture_Notes/Atchison_Smith_Optics_of_the_Human_Eye.pdf>. Citado na página 22.

BAO, F. et al. Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important? *Eye and Vision*, 2016. Citado na página 63.

BAO, F. J. et al. Evaluation of the relationship of corneal biomechanical metrics with physical intraocular pressure and central corneal thickness in ex vivo rabbit eye globes. *Experimental Eye Research*, Elsevier Ltd, v. 137, n. May, p. 11–17, 2015. ISSN 10960007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.018>>. Citado 5 vezes nas páginas 24, 31, 33, 34 e 85.

BARBARA, A. *Textbook on keratoconus : new insights*. [S.l.]: Jaypee-Highlights Medical Publishers, 2012. 227 p. ISBN 9789350254042. Citado na página 40.

BECHARA, S. J. et al. *Guia pratico de cirurgia refrativa*. [S.l.: s.n.], 2009. ISBN 8536319542. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.

BELIN, M.; KHACHIKIAN, S. S.; AMBROSIO, R. J. *Elevation based corneal tomography*. [S.l.]: Jaypee-Highlights Medical Publishers, 2012. 252 p. ISBN 9789962678533. Citado na página 37.

BELIN, M. W. et al. Keratoconus / Ectasia Detection with the Oculus Pentacam: Belin / Ambrósio Enhanced Ectasia Display. *Highlights of Ophthalmology*, v. 35, n. 6, p. 5–12, 2007. Citado na página 63.

BICAS, H. E. A. Morfologia do sistema visual. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, v. 30, n. 1, p. 7, mar 1997. Citado na página 23.

BOOTE, C. et al. Quantification of Collagen Ultrastructure after Penetrating Keratoplasty - Implications for Corneal Biomechanics. *PLoS ONE*, v. 8, n. 7, 2013. ISSN 19326203. Citado na página 22.

BOWLING, B.; KANSKI, J. J. *Kanski Oftalmologia Clinica : Uma abordagem sistematica*. [S.l.: s.n.], 2016. 928 p. ISBN 9788535285352. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.

BÜHREN, J. Corneal topography and keratoconus diagnostics with Scheimpflug photography. *Der Ophthalmologe*, v. 111, n. 10, p. 920–926, oct 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00347-013-2962-3>>. Citado na página 29.

CANNY, J. A Computational Approach to Edge Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI-8, n. 6, p. 679–698, nov 1986. ISSN 0162-8828. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=4767851>>. Citado na página 73.

CARNEIRO-FREITAS, R. et al. Advanced Corneal Imaging for Ectasia Diagnosis. *ARC Journal of Ophthalmology*, v. 2, n. 1, p. 1–6, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Renato_Jr/publication/318851744_Advanced_Corneal_Imaging_for_Ectasia_Diagnosis/links/59818d914585150575c008a4/Advanced-Corneal-Imaging-for-Ectasia-Diagnosis.pdf>. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 63.

- COLENBRANDER, A. Measuring Vision and visual loss. *Duane's Ophthalmology*, n. January 2009, p. Chapter 51, 2011. Citado na página 26.
- CORREIA, F. F. et al. Topometric and Tomographic Indices for the Diagnosis of Keratoconus. *Int J Kerat Ect Cor Dis*, v. 1, n. 2, p. 92–99, 2012. ISSN 22773800. Citado 2 vezes nas páginas 63 e 104.
- DAXER, A.; FRATZL, P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 38, n. 1, p. 121–129, 1997. ISSN 01460404. Citado na página 40.
- DELMONTE, D. W.; KIM, T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, ASCRS and ESCRS, v. 37, n. 3, p. 588–598, 2011. ISSN 08863350. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.037>>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- DOUGHTY, M. J.; ZAMAN, M. L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Survey of Ophthalmology*, v. 44, n. 5, p. 367–408, 2000. ISSN 00396257. Citado na página 31.
- DU, X.-l.; LI, W.-b.; HU, B.-j. Application of artificial intelligence in ophthalmology. *International Journal of Ophthalmology*, v. 11, n. 9, 2018. ISSN 22223959. Citado na página 107.
- ELIASY, A. et al. Ex-vivo experimental validation of biomechanically-corrected intraocular pressure measurements on human eyes using the CorVis ST. *Experimental Eye Research*, Academic Press, v. 175, p. 98–102, oct 2018. ISSN 0014-4835. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483518301519>>. Citado na página 24.
- ELSHEIKH, A. et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Current Eye Research*, v. 32, n. 1, p. 11–19, 2007. ISSN 02713683. Citado na página 39.
- ELSHEIKH, A.; WANG, D.; PYE, D. Determination of the Modulus of Elasticity of the Human Cornea. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 23, n. 8, p. 808–818, oct 2007. ISSN 1081597X. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 39.
- FERREIRA-MENDES, J. et al. Enhanced Ectasia Detection Using Corneal Tomography and Biomechanics. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier Inc., v. 197, p. 7–16, 2019. ISSN 18791891. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.054>>. Citado na página 65.
- FISHERT, R. A. The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Annals of Eugenics*, v. 7, p. 179–188, 1936. Citado na página 91.
- 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*, SLACK Incorporated, v. 27, n. 3, p. 209–215, may 2010. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20100415-02>>. Citado na página 41.

- FRANCIS, M. et al. Waveform analysis of deformation amplitude and deflection amplitude in normal, suspect, and keratoconic eyes. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, ASCRS and ESCRS, v. 43, n. 10, p. 1271–1280, 2017. ISSN 0886-3350. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.10.012>>. Citado na página 29.
- GUIRAO, A.; ARTAL, P. Corneal wave aberration from videokeratography: accuracy and limitations of the procedure. *Optical Society of America*, v. 17, n. 6, p. 955–965, 2000. Citado na página 23.
- HANLEY, A.; MCNEIL, J. The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology*, p. 29–36, 1982. Citado na página 68.
- HELENE, O.; HELENE, A. F. Alguns aspectos da óptica do olho humano. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 33, n. 3, 2011. ISSN 1806-1117. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-11172011000300012&lng=pt&tlng=pt>. Citado na página 26.
- HELMHOLTZ, H. von; SOUTHALL, J. P. C. J. P. C. *Treatise on physiological optics*. [S.l.]: Dover Publications, 2005. ISBN 9780486442464. Citado na página 27.
- HOGARTY, D. T.; MACKEY, D. A.; HEWITT, A. W. Current state and future prospects of artificial intelligence in ophthalmology: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, n. August, 2018. ISSN 14429071. Citado na página 107.
- HON, Y.; LAM, A. K. C. Corneal deformation measurement using scheimpflug noncontact tonometry. *Optometry and Vision Science*, v. 90, n. 1, p. 1–8, 2013. ISSN 10405488. Citado na página 45.
- HONG, J. et al. A new tonometer—the corvis ST tonometer: Clinical comparison with noncontact and goldmann applanation tonometers. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 54, n. 1, p. 659–665, 2013. ISSN 01460404. Citado na página 42.
- HUSEYNOVA, T. et al. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier Inc., v. 157, n. 4, p. 885–893, 2014. ISSN 18791891. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.12.024>>. Citado 5 vezes nas páginas 24, 31, 33, 34 e 85.
- JACINTO, K. *Análise Computacional da Biomecânica Corneal para Diagnóstico de Ceratocone*. Dissertação (Mestrado), 2018. Citado na página 107.
- JANKOV, M. et al. Frentes de ondas (wavefronts) e limites da visão humana Parte 1: fundamentos. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 65, p. 679–684, 2002. ISSN 0004-2749. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492002000600016&nrm=iso>. Citado na página 27.
- JEDZIEROWSKA, M.; KOPROWSKI, R.; WRÓBEL, Z. Overview of the Ocular Biomechanical Properties Measured by the Ocular Response Analyzer and the Corvis ST. *Information Technologies in Biomedicine*, v. 4, p. 377–386, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-31196-3>>. Citado 4 vezes nas páginas 24, 41, 43 e 44.

- JEDZIEROWSKA, M.; KOPROWSKI, R.; WRÓBEL, Z. Imaging of the Anterior Eye Segment in the Evaluation of Corneal Dynamics. *Information Technologies in Medicine*, v. 471, p. 63–73, 2016. ISSN 1633-8065. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39796-2>>. Citado na página 63.
- JEDZIEROWSKA, M.; KOPROWSKI, R.; WROBEL, Z. Limitations of Corneal Deformation Modelling During IOP Measurement - A Review. *Information Technology in Biomedicine*, p. 469–480, 2018. Citado na página 63.
- JHANJI, V.; CHAN, T.; YU, M. Comparison between the diagnostic ability of corneal Tomography and novel biomechanical parameters in keratoconus. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, v. 57, n. 12, p. 2385–2385, 2016. Disponível em: <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2560844&resultClick=1>>. Citado na página 63.
- JHANJI, V.; SHARMA, N.; VAJPAYEE, R. B. Management of keratoconus: Current scenario. *British Journal of Ophthalmology*, v. 95, n. 8, p. 1044–1050, 2011. ISSN 00071161. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 29.
- JJ, C. et al. Dynamic curvature topography for evaluating the anterior corneal surface change with Corvis ST. *BioMedical Engineering OnLine*, 2015. Citado na página 55.
- JODA, A. A. et al. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, v. 19, n. 9, p. 943–953, 2015. ISSN 14768259. Citado na página 24.
- KANIMOZHI, R.; GAYATHRI, R. A Survey on Detection of Keratoconus. v. 5, n. 3, p. 304–309, 2018. Citado na página 63.
- KANSKI, J. J. *Oftalmologia Clinica*. [S.l.: s.n.], 2012. 944 p. Citado 3 vezes nas páginas 24, 25 e 26.
- KASPRZAK, H.; BOSZCZYK, A. Numerical analysis of corneal curvature dynamics based on Corvis tonometer images. *Journal of Biophotonics*, v. 9, n. 5, p. 436–444, 2016. ISSN 18640648. Citado 4 vezes nas páginas 55, 57, 76 e 77.
- KATARIA, P. et al. Accuracy of Scheimpflug-derived corneal biomechanical and tomographic indices for detecting subclinical and mild keratectasia in a South Asian population. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, p. 1–9, 2018. ISSN 18734502. Citado na página 65.
- KATZ, J.; TIELSCH, J. M.; SOMMER, A. Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, v. 38, n. 2, p. 334–340, 1997. ISSN 1572-0241. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2180660>>. Citado na página 27.
- KLEIN, S. A.; MANDELL, R. B. Shape and refractive powers in corneal topography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 36, n. 10, p. 2096–2109, 1995. ISSN 01460404. Citado na página 22.
- KLYCE, S. D. Computer-Assisted Corneal Topography: High-Resolution Graphic Presentorion and Analysis of Keroroscopy. *Investigative Ophthalmology Visual Science Visual Science*, v. 25, p. 1426–1435, 1984. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2176858>>. Citado na página 36.

- KNUDSON, D. V. *Fundamentals of biomechanics*. [S.l.]: Kluwer Academic, 2003. 310 p. ISBN 9780306474743. Citado na página 38.
- KOHAVI, R.; JOHN, G. H. Wrappers for feature subset selection. *Artificial Intelligence*, v. 97, n. 1-2, p. 272–324, 1997. ISSN 03759474. Citado na página 92.
- KOMAI, Y.; USHIKI, T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 32, n. 8, p. 2244–2258, 1991. ISSN 01460404. Citado na página 38.
- KOPROWSKI, R. Automatic method of analysis and measurement of additional parameters of corneal deformation in the Corvis tonometer. *BioMedical Engineering OnLine*, 2014. Disponível em: <<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/13/1/150>>. Citado 10 vezes nas páginas 11, 31, 48, 54, 55, 56, 58, 59, 60 e 73.
- KOPROWSKI, R. Open source software for the analysis of corneal deformation parameters on the images from the Corvis tonometer. *BioMedical Engineering OnLine*, 2015. Citado 5 vezes nas páginas 14, 49, 54, 56 e 73.
- KOPROWSKI, R.; AMBRÓSIO, R. Quantitative assessment of corneal vibrations during intraocular pressure measurement with the air-puff method in patients with keratoconus. *Computers in Biology and Medicine*, v. 66, p. 170–178, nov 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482515003157>>. Citado 10 vezes nas páginas 31, 52, 55, 58, 59, 62, 72, 91, 103 e 104.
- KOPROWSKI, R.; AMBRÓSIO, R.; REISDORF, S. Scheimpflug camera in the quantitative assessment of reproducibility of high-speed corneal deformation during intraocular pressure measurement. *Journal of Biophotonics*, v. 8, n. 11-12, p. 968–978, nov 2015. ISSN 1864063X. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jbio.201400137>>. Citado 3 vezes nas páginas 54, 56 e 73.
- KOPROWSKI, R.; KASPRZAK, H.; WRÓBEL, Z. New automatic method for analysis and correction of image data from the Corvis tonometer. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging Visualization*, v. 5, n. 1, p. 27–35, jan 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21681163.2014.959137>>. Citado 6 vezes nas páginas 11, 53, 54, 56, 57 e 76.
- KOPROWSKI, R. et al. Selected parameters of the corneal deformation in the Corvis tonometer. *Biomedical engineering online*, v. 13, n. 1, p. 55, 2014. ISSN 1475-925X. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84900400402&partnerID=tZOtx3y1>>. Citado 11 vezes nas páginas 11, 31, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 72, 73 e 78.
- KOPROWSKI, R.; WILCZYNSKI, S. Corneal Vibrations during Intraocular Pressure Measurement with an Air-Puff Method. *Journal of healthcare engineering*, p. 5705749, 2018. ISSN 2040-2295. Citado 2 vezes nas páginas 57 e 73.
- KOPROWSKI, R. et al. Quantitative assessment of responses of the eyeball based on data from the Corvis tonometer. *Computers in Biology and Medicine*, v. 58, p. 91–100, mar 2015. ISSN 00104825. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482515000232>>. Citado 5 vezes nas páginas 54, 56, 58, 59 e 73.

KOSKER, M. et al. Assesment of Central Corneal Thickness Using Corneal Dynamic Scheimpflug Analyzer Corvis ST, Sirius Kombine Scheimpflug-Placido Disk System and RTVue Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Normal Eyes. *Van Medical Journal*, v. 25, n. 3, p. 381–385, 2018. ISSN 2587-0351. Disponível em: <https://www.journalagent.com/z4/download{_}fulltext.asp?pdire=vtd{&}plng=eng{&}un=>>. Citado na página 45.

KOTECHA, A. et al. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *British Journal of Ophthalmology*, v. 89, n. 12, p. 1572–1575, 2005. ISSN 00071161. Citado na página 31.

KRACHMER, J. H.; FEDER, R. S.; BELIN, M. W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of Ophthalmology*, v. 28, n. 4, p. 293–322, 1984. ISSN 00396257. Citado na página 25.

KRACHMER, J. H.; MANNIS, M. J.; HOLLAND, E. J. *Cornea*. [S.l.]: Mosby/Elsevier, 2010. 2080 p. ISBN 9780323081177. Citado na página 31.

LANZA, M.; IACCARINO, S.; BIFANI, M. In vivo human corneal deformation analysis with a Scheimpflug camera, a critical review. *Journal of Biophotonics*, v. 9, n. 5, p. 464–477, may 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jbio.201500233>>. Citado na página 63.

LEÃO, E. V. *Modelos computacionais baseados em aprendizagem de máquina para classificação do ceratocone por meio dos sinais biomecânicos fornecidos pelo Ocular Responder Analyser*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Alagoas, nov 2013. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/2103>>. Citado na página 41.

LI, T. et al. Correction on the distortion of Scheimpflug imaging for dynamic central corneal thickness. *Journal of Biomedical Optics*, v. 20, n. 5, p. 056006, 2015. ISSN 1083-3668. Disponível em: <<http://biomedicaloptics.spiedigitallibrary.org/article.aspx?doi=10.1117/1.JBO.20.5.056006>>. Citado na página 55.

LIU, J.; ROBERTS, C. J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, v. 31, n. 1, p. 146–155, 2005. ISSN 08863350. Citado na página 31.

LOPES, B. T. et al. Perfil paquimétrico horizontal para a detecção do ceratocone Horizontal pachymetric profile for the detection of keratoconus. *Rev Bras Oftalmol*, v. 74, n. 6, p. 382–5, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v74n6/0034-7280-rbof-74-06-0382.pdf>>. Citado na página 29.

LOPES, B. T. et al. Enhanced tomographic assessment to detect corneal ectasia based on artificial intelligence. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier Inc., 2018. ISSN 00029394. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939418304458>>. Citado 3 vezes nas páginas 29, 65 e 107.

LOPES, B. T. et al. Repeatability and Reproducibility of Intraocular Pressure and Dynamic Corneal Response Parameters Assessed by the Corvis ST. *Journal of Ophthalmology*, v. 2017, p. 4–8, 2017. ISSN 20900058. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 45.

- LUCE, D. A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, Elsevier, v. 31, n. 1, p. 156–162, jan 2005. ISSN 0886-3350. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088633500401065X>>. Citado na página 40.
- LUZ, A. et al. ORA waveform-derived biomechanical parameters to distinguish normal from keratoconic eyes. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, Conselho Brasileiro de Oftalmologia, v. 76, n. 2, p. 111–117, apr 2013. ISSN 0004-2749. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492013000200011&lng=en&nrm>. Citado na página 41.
- LUZ, A. et al. Enhanced Combined Tomography and Biomechanics Data for Distinguishing Forme Fruste Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 32, n. 7, p. 479–494, jul 2016. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20160502-02>>. Citado na página 41.
- MAIMONE, A. L.; MAIMONE, N.; ROSSI, R. M. Comparação entre as medidas da espessura central corneana usando a paquimetria óptica e a ultra-sônica Comparison. *Rev Bras Oftalmol*, v. 66, n. 5, p. 309–314, 2007. ISSN 00347280. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v66n5/a04v66n5.pdf>>. Citado na página 22.
- MARTÍNEZ-ABAD, A.; PIÑERO, D. P. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, v. 43, n. 9, p. 1213–1227, 2017. ISSN 18734502. Citado na página 31.
- MAURICE, B. Y. D. M. THE STRUCTURE AND TRANSPARENCY OF THE CORNEA. *The Journal of Physiology*, v. 136, p. 263–286, 1957. Disponível em: <<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.1957.sp005758>>. Citado na página 38.
- MCLEOD, S. et al. Iatrogenic keratoconus: Corneal ectasia following laser in situ keratomileusis for myopia. *Archives of Ophthalmology*, v. 118, n. 2, p. 282–284, feb 2000. ISSN 0003-9950. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>. Citado na página 31.
- MEENEY, A.; MUDHAR, H. S. Histopathological reporting of corneal pathology by a biomedical scientist: The Sheffield Experience. *Eye (Basingstoke)*, Nature Publishing Group, v. 27, n. 2, p. 272–276, 2013. ISSN 14765454. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/eye.2012.282>>. Citado na página 22.
- MERCATELLI, R. et al. Three-dimensional mapping of the orientation of collagen corneal lamellae in healthy and keratoconic human corneas using SHG microscopy. *Journal of Biophotonics*, v. 10, n. 1, p. 75–83, 2017. ISSN 18640648. Citado na página 42.
- MERCER, R. N. et al. Comparison of Corneal Deformation Parameters in Keratoconic and Normal Eyes Using a Non-contact Tonometer With a Dynamic Ultra-High-Speed Scheimpflug Camera. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 33, n. 9, p. 625–631, sep 2017. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20170621-03>>. Citado 3 vezes nas páginas 64, 65 e 104.

MIKI, A. et al. Measurement repeatability of the dynamic Scheimpflug analyzer. *Japanese Journal of Ophthalmology*, Springer Japan, v. 61, n. 6, p. 433–440, 2017. ISSN 16132246. Citado 3 vezes nas páginas 45, 47 e 48.

MÜLLER, L. J.; PELS, E.; VRENSEN, G. F. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *British Journal of Ophthalmology*, v. 85, n. 4, p. 437–443, 2001. ISSN 00071161. Citado na página 22.

NASH, I. S.; GREENE, P. R.; FOSTER, C. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Experimental Eye Research*, Academic Press, v. 35, n. 5, p. 413–424, nov 1982. ISSN 0014-4835. Citado na página 40.

NAUMANN, G. O. H.; APPLE, D. J. *Pathology of the Eye*. [S.l.]: Springer New York, 1986. 998 p. ISBN 9781461385257. Citado na página 22.

OCULUS Optikgeräte. *OCULUS Corvis® ST - Tonometer - Highlights - OCULUS Optikgeräte GmbH*. 2019. Disponível em: <<https://www.oculus.de/en/products/tonometer/corvis-st/highlights/>>. Citado na página 42.

OGBUEHI, K. C.; OSUAGWU, U. L. Corneal biomechanical properties: Precision and influence on tonometry. *Contact Lens and Anterior Eye*, British Contact Lens Association, v. 37, n. 3, p. 124–131, 2014. ISSN 14765411. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2013.09.006>>. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 41.

PUTZ, C. *Oftalmologia: Ciências Básicas*. 2. ed. [s.n.], 2010. 696 p. ISBN 8535289046. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?isbn=8535289046>>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 26.

RABINOWITZ, Y. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*, v. 42, n. 4, p. 297–319, jan 1998. ISSN 00396257. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625797001197>>. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 29.

RABINOWITZ, Y. S.; MCDONNELL, P. J. Computer-Assisted Corneal Topography in Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 5, n. 6, p. 400–408, nov 1989. ISSN 1081-597X. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 36.

REMYNGTON, L. A.; GOODWIN, D. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. [S.l.]: Elsevier/Butterworth-Heinemann, 2012. 292 p. ISBN 9781455727773. Citado 3 vezes nas páginas 23, 24 e 25.

REZNICEK, L. et al. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, v. 97, n. 11, p. 1410–1414, 2013. ISSN 00071161. Citado na página 54.

ROBERTS, C. J. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, ASCRS and ESCRS, v. 40, n. 6, p. 862–869, 2014. ISSN 18734502. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.04.019>>. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 39.

ROBERTS, C. J.; DUPPS JR., W. J.; DOWNS, J. C. *BIOMECHANICS OF THE EYE*. [S.l.]: KUGLER PUBLICATIONS, 2018. 522 p. ISBN 9789062998869. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 44.

ROBERTS, C. J.; DUPPS, W. J. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, ASCRS and ESCRS, v. 40, n. 6, p. 991–998, 2014. ISSN 18734502. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.04.013>>. Citado 6 vezes nas páginas 30, 33, 34, 40, 41 e 61.

ROBERTS, C. J.; LIU, J. *Corneal Biomechanics: From Theory to Practice*. [S.l.]: KUGLER PUBLICATIONS, 2017. 328 p. ISBN 9062998763. Citado na página 38.

ROBERTS, C. J. et al. Introduction of Two Novel Stiffness Parameters and Interpretation of Air Puff-Induced Biomechanical Deformation Parameters With a Dynamic Scheimpflug Analyzer. *Journal of Refractive Surgery*, v. 33, n. 4, p. 266–273, apr 2017. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20161221-03><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407167>>. Citado 3 vezes nas páginas 45, 64 e 96.

ROMERO-JIMÉNEZ, M.; SANTODOMINGO-RUBIDO, J.; WOLFFSOHN, J. S. Keratoconus: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*, v. 33, n. 4, p. 157–166, 2010. ISSN 13670484. Citado na página 29.

SALOMÃO, M. et al. Recent developments in keratoconus diagnosis. *Expert Review of Ophthalmology*, Taylor Francis, v. 13, n. 6, p. 329–341, 2018. ISSN 1746-9899. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17469899.2018.1555036>>. Citado na página 31.

SCARCELLI, G. et al. Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with brillouin microscopy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 55, n. 7, p. 4490–4495, 2014. ISSN 15525783. Citado na página 41.

SCHANZLIN, D. J.; ROBIN, J. B. *Corneal Topography : Measuring and Modifying the Cornea*. [S.l.]: Springer New York, 1992. 185 p. ISBN 9781461227663. Citado na página 37.

SCHWIEGERLING, J. REFRACTIONS AND REFLECTIONS Theoretical Limits to Visual Performance. *Survey of Ophthalmology*, v. 45, n. 2, p. 139–146, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.

SEDAGHAT, M.-r.; MOMENI-MOGHADDAM, H. Diagnostic Ability of Corneal Shape and Biomechanical Parameters for Detecting Frank Keratoconus. v. 0, n. 0, p. 1–10, 2018. Citado na página 65.

SEILER, T.; QUURKE, A. W. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, Elsevier, v. 24, n. 7, p. 1007–1009, jul 1998. ISSN 0886-3350. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0886335098800576>>. Citado na página 31.

SHABAYEK, M. H.; ALIÓ, J. L. Intrastromal Corneal Ring Segment Implantation by Femtosecond Laser for Keratoconus Correction. *Ophthalmology*, v. 114, n. 9, p. 1643–1652, 2007. ISSN 01616420. Citado na página 25.

SHETTY, R. et al. Understanding the Correlation between Tomographic and Biomechanical Severity of Keratoconic Corneas. *BioMed research international*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2015, p. 294197, 2015. ISSN 2314-6141. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 61.

- SINJAB, M. M. *Corneal Tomography in Clinical Practice (Pentacam System): Basics Clinical Interpretation*. 3. ed. [S.l.]: JAYPEE Brothers MEDICAL P, 2018. 262 p. ISBN 9386261103. Citado na página 37.
- SORKIN, N.; VARSSANO, D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica*, Karger Publishers, v. 232, n. 1, p. 10–27, 2014. ISSN 1423-0267. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751584>>. Citado na página 25.
- STEINBERG, J. et al. Keratoconus Screening With Dynamic Biomechanical In Vivo Scheimpflug Analyses: A Proof-of-Concept Study. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 33, n. 11, p. 773–778, nov 2017. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20170807-02>>. Citado 2 vezes nas páginas 64 e 65.
- STEINBERG, J. et al. Screening for keratoconus with new dynamic biomechanical in vivo scheimpflug analyses. *Cornea*, v. 34, n. 11, p. 1404–1412, 2015. ISSN 15364798. Citado na página 62.
- STEINBERG, J. et al. Tomographic and Biomechanical Scheimpflug Imaging for Keratoconus Characterization: A Validation of Current Indices. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 34, n. 12, p. 840–847, dec 2018. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<https://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20181012-01>>. Citado na página 65.
- The MathWorks Inc. *Fitcdiscr*. 2018. Disponível em: <<https://www.mathworks.com/help/stats/fitcdiscr.html>>. Acesso em: 1 out. 2018. Citado na página 91.
- TIAN, L. et al. Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes. *Journal of Ophthalmology*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2014, 2014. ISSN 20900058. Citado na página 61.
- TIAN, L. et al. Assessment of Ocular Biomechanics Using Dynamic Ultra High-Speed Scheimpflug Imaging in Keratoconic and Normal Eyes. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 30, n. 11, p. 785–791, nov 2014. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20140930-01>>. Citado 3 vezes nas páginas 32, 34 e 106.
- TORRES, R. M. et al. BIOMECÁNICA DE LA CÓRNEA. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, Sociedad Espanola de Oftalmologia, v. 80, n. 4, p. 215–223, 2005. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000>. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.
- TREUTING, P. M. et al. *Special Senses: Eye*. First edit. Elsevier Inc., 2012. 395–418 p. ISSN 14720299. ISBN 9780123813619. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-381361-9.00021-4>>. Citado na página 22.
- VALBON, B. F. et al. Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) scheimpflug camera. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 76, n. 4, p. 229–232, 2013. ISSN 00042749. Citado na página 54.

- VALBON, B. F. et al. Ocular Biomechanical Metrics by CorVis ST in Healthy Brazilian Patients. *Journal of Refractive Surgery*, v. 30, n. 7, p. 468–473, 2014. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20140521-01>>. Citado na página 37.
- VANPUTTE, C.; REGAN, J.; RUSSO, A. *Anatomia e Fisiologia de Seeley*. 10. ed. [S.l.: s.n.], 2016. 1264 p. ISBN 9788580555899. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 28.
- VELLARA, H. R.; PATEL, D. V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review. *Clinical and Experimental Optometry*, v. 98, n. 1, p. 31–38, jan 2015. ISSN 08164622. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/cxo.12211>>. Citado na página 43.
- VENTURA, B. V. O. C. *Uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e estratégias de seleção de atributos para otimizar a identificação de ceratocônea a partir de propriedades biomecânicas da córnea*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Alagoas, nov 2013. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/1826>>. Citado na página 41.
- VINCIGUERRA, P. et al. Refractive, Topographic, Tomographic, and Aberrometric Analysis of Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Cross-Linking. *Ophthalmology*, American Academy of Ophthalmology, v. 116, n. 3, p. 369–378, 2009. ISSN 01616420. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.optha.2008.09.048>>. Citado na página 30.
- VINCIGUERRA, R. et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *Journal of Refractive Surgery*, v. 32, n. 12, p. 803–810, 2016. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20160629-01>>. Citado 8 vezes nas páginas 31, 33, 34, 63, 95, 97, 103 e 107.
- VINCIGUERRA, R. et al. Biomechanical Characterization of Subclinical Keratoconus Without Topographic or Tomographic Abnormalities. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 33, n. 6, p. 399–407, jun 2017. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20170213-01>>. Citado na página 64.
- VINCIGUERRA, R. et al. Should the Corvis Biomechanical Index (CBI) Include Corneal Thickness Parameters? *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 34, n. 3, p. 213–216, mar 2018. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20180103-01>>. Citado 5 vezes nas páginas 31, 32, 34, 64 e 106.
- WANG, J. Numerical simulation of corneal refractive surgery based on improved reconstruction of corneal surface. n. November, p. 1–245, 2016. Disponível em: <<http://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.706737>>. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 62.
- WANG, Y. M. et al. Comparison of Corneal Dynamic and Tomographic Analysis in Normal, Forme Fruste Keratoconic, and Keratoconic Eyes. *Journal of Refractive Surgery*, SLACK Incorporated, v. 33, n. 9, p. 632–638, sep 2017. ISSN 1081-597X. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20170621-09>>. Citado na página 64.

- WEINREB, R. et al. *Intraocular pressure : reports and consensus statements of the 4th Global AIGS Consensus Meeting on intraocular pressure*. [S.l.]: Kugler Publications, 2007. 125 p. ISBN 9789062992133. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- WERKEMA, C. *Avaliação de sistemas de medição*. [S.l.: s.n.], 2013. 120 p. Citado na página 45.
- WILSON, S. E.; AMBROSIO, R. Computerized Corneal Topography and Its Importance to Wavefront Technology. *Cornea*, v. 20, n. 5, p. 441–454, jul 2001. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003226-201507000-00022>>. Citado na página 36.
- WOLLENSAK, G.; SPOERL, E.; SEILER, T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier, v. 135, n. 5, p. 620–627, may 2003. ISSN 0002-9394. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939402022201>>. Citado na página 30.
- WOLLENSAK, G.; SPÖRL, E.; SEILER, T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, v. 100, n. 1, p. 44–9, jan 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12557025>>. Citado na página 30.
- YANOFF, M.; DUKER, J. S. *Oftalmologia*. [S.l.]: Elsevier Health Sciences Brazil, 2011. 8911 p. ISBN 8535254986. Citado na página 24.
- YE, C. et al. Variability of Corneal Deformation Response in Normal and Keratoconic Eyes. *Optometry and Vision Science*, v. 92, n. 7, p. 149–153, jul 2015. Citado 4 vezes nas páginas 29, 32, 34 e 106.
- YUN, S. H.; CHERNYAK, D. Brillouin microscopy: Assessing ocular tissue biomechanics. *Current Opinion in Ophthalmology*, v. 29, n. 4, p. 299–305, 2018. ISSN 15317021. Citado na página 41.
- ZARE, M. A.; HASHEMI, H.; SALARI, M. R. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: Safety and efficacy. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, Elsevier, v. 33, n. 11, p. 1886–1891, nov 2007. ISSN 0886-3350. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088633500701382X>>. Citado na página 29.