MURILO BARRETO SOUZA

**Rede de aprendizado supervisionado como
método de auxílio na detecção do ceratocone**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de pós-graduação: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Murilo Barreto

Rede de aprendizado supervisionado como método de auxílio na detecção do ceratocone / Murilo Barreto Souza. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientador: Milton Ruiz Alves.

Descritores: 1.Redes neurais (computação) 2.Inteligência artificial 3.Topografia da córnea 4.Diagnóstico 5.Diagnóstico por computador 6.Ceratocone

USP/FM/DBD-150/11

Dedicatória |

Para o Prof. Milton Ruiz Alves, é claro.

Agradecimentos |

Agradeço ao amigo e verdadeiro mestre, **Prof. Dr. Milton Ruiz Alves**, por tantas coisas (algumas das quais consigo apenas vislumbrar) que não seria possível enumerá-las aqui.

Agradeço aos grandes e insubstituíveis amigos, **Dr. Fabrício Witzel de Medeiros** e **Dr. Flávio Fernandes Villela**, muito mais do que a ajuda ou a hospedagem sempre calorosa, mas sim pela verdadeira amizade que me dedicam.

Agradeço a **Martha Susanna Barreto Souza**, pela ajuda na coleta dos dados, sem a qual esse trabalho não passaria de um projeto.

Agradeço a **Regina Ferreira de Almeida**, por todo o carinho e auxílio, pois estes sempre estiveram além de qualquer obrigação profissional.

Agradeço ao **Dr. Jackson Barreto Junior**, pelas valiosas sugestões, correções e pelas palavras de incentivo.

Agradeço ao **Dr. José Antonio de Almeida Milani**, pelas palavras de incentivo e paciência quando eu pouco (ou ainda menos) sabia, pelo seu exemplo profissional e ético, e por me apresentar a boa técnica cirúrgica.

Agradeço ao **Prof. Dr. Samir Jacob Bechara** pelas valiosas sugestões, indispensáveis para o aprimoramento deste trabalho.

Agradeço ao **Prof. Dr. Mario Luiz Monteiro**, pois a sua dedicação vigilante ao programa de pós-graduação foi um estímulo contínuo para a manutenção da disciplina durante realização deste trabalho.

Agradeço a **Deus**, além de tantas outras coisas, o privilégio de compartilhar a minha vida com **Cristiana e Matheus**.

***[...] vanitas vanitatum dixit Ecclesiastes vanitas
vanitatum omnia vanitas [...]***

Eccl. (1,2)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. Ceratocone	6
2.2. Topografia de varredura em fenda	13
2.2.1. Considerações históricas sobre a análise da curvatura corneana	13
2.2.2. Topografia de varredura em fenda (Orbscan II™)	15
2.3. Métodos de aprendizado de máquina	22
2.3.1. Introdução	22
2.3.2. Histórico	23
2.3.3. Redes neurais artificiais	25
2.3.4. Estrutura das redes neurais artificiais	28
2.3.5. Máquinas de vetor de suporte	31
2.3.6. Aprendizado	33
2.3.7. Avaliando os resultados	37
3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	41
3.1. Aspectos éticos	42
3.2. Tipo de estudo e população	42
3.3. Critérios de inclusão	43
3.4. Critérios de exclusão	44
3.4. Dados avaliados	44
3.5. Formação dos grupos	47
3.5.1. Grupo ceratocone	48
3.5.2. Grupo ceratocone forma frustra	48
3.5.3. Grupo suspeita de ceratocone	48
3.5.4. Grupo pós cirurgia refrativa	49
3.5.5. Grupo normal e grupo astigmatismo	49
3.5.6. Pré-processamento dos dados	49
3.5.7. Desenvolvimento da rede neural artificial	50
3.6. Desenvolvimento da máquina de vetor de suporte	53
3.7. Análise estatística	53
4. RESULTADOS	56
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÕES	73
7. ANEXOS	75
8. REFERÊNCIAS	78

Listas |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
±	Mais ou menos
<	Menor
>	Maior
Σ	Somatório
ABFS	Melhor esfera de referência anterior – do inglês, <i>Anterior Best Fit Sphere</i>
Ac	Acurácia
AROC	Área sob a curva ROC
BFS	Melhor esfera de referência - do inglês, <i>Best Fit Sphere</i>
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisas
D	Dioptrias
DP	Desvio padrão
E _D	Função de erro da entropia-cruzada
ed	Edição
Es	Especificidade
et al.	E outros - do latim, <i>et alli</i>
EUA	Estados Unidos da América
E _w	Parâmetro de regularização
FFKC	Ceratocone forma frustra
FTC	Faculdade de Tecnologia e Ciências
I-S	Diferença da média de pontos localizados na região superior e inferior da córnea a 3 milímetros do centro
Inc	Incorporação - do inglês, <i>incorporation</i>
KC	Ceratocone
Max	Meridiano mais curvo
mm	Milímetros
n	Número de participantes da amostra
NY	Nova Iorque, do inglês, <i>New York</i>

p	Significância estatística
PBFS	Melhor esfera de referência posterior – do inglês, <i>Posterior Best Fit Sphere</i>
RNA	Rede neural artificial
RNAs	Redes neurais artificiais
ROC	Característica do receptor operacional - do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
Se	Sensibilidade
SimK	Astigmatismo simulado
SPSS	Pacote estatístico para ciências sociais - do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SVM	Máquina de vetor de suporte
SVMs	Máquinas de vetor de suporte
TM	Marca de fantasia - do inglês, <i>Trade Mark</i>
TP	Ponto mais fino
USP	Universidade de São Paulo
VCC	Videoceratografia computadorizada
μm	Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Apresentação quádrupla tradicional fornecida pelo Orbscan II.....	18
Figura 2 -	Modelo de neurônio artificial.....	26
Figura 3 -	Função de limiar. Eixo vertical representando a saída do neurônio. Eixo horizontal resultado final após a função de ativação(u).....	27
Figura 4 -	Exemplo de uma rede neural artificial de camada única completamente conectada.	29
Figura 5 -	Hiperplano de separação (linha contínua) com máxima distância entre as classes, representadas por círculos e quadrados.	32
Figura 6 -	Gráfico evidenciando a taxa de erro no grupo de validação e no grupo teste, e o momento para interromper o treinamento no método da parada antecipada.....	36
Figura 7 -	Relação entre a taxa de erro no conjunto teste e a taxa de erro real.	40
Figura 8 -	Figura esquemática ilustrando as áreas utilizadas para o cálculo do I-S e do Poder central.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Lista dos recursos disponíveis para cada exame realizado com o Orbscan II.....	18
Tabela 2 -	Lista de atributos coletados dos exames realizados com o Orbscan II.....	45
Tabela 3 -	Características dos 344 indivíduos avaliados no estudo	58
Tabela 4 -	Valores médios e desvios padrão dos 10 parâmetros utilizados para desenvolver a RNA e a SVM.....	58
Tabela 5 -	Sensibilidade , especificidade e a acurácia dos classificadores obtidos através do método holdout e da validação cruzada.....	60
Tabela 6 -	Áreas sob as curvas ROC e sensibilidades para especificidades definidas para a detecção dos padrões compatíveis com ceratocone	61
Tabela 7 -	Desempenho obtido em publicações anteriores envolvendo o uso de redes neurais para a detecção do ceratocone.....	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Efeito da variação do número de unidades na camada oculta e do parâmetro de regularização no desempenho da RNA.....	59
Gráfico 2 - Curvas ROC dos classificadores testados.	62

Resumo |

Souza MB. *Rede de aprendizado supervisionado como método de auxílio na detecção do ceratocone* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011. 89 p.

INTRODUÇÃO: O ceratocone é uma doença não inflamatória, sem etiologia definida, caracterizada pelo afilamento estromal e protrusão da córnea. Geralmente esta doença torna-se clinicamente evidente na adolescência. Apesar de possuir sinais clínicos bem conhecidos, a detecção do ceratocone em estádios iniciais pode representar uma tarefa de difícil execução, mesmo quando a videoceratografia computadorizada ou outros métodos são utilizados para avaliar a córnea. Anteriormente, diagnosticar o ceratocone apenas após a identificação de sinais clínicos inequívocos era uma conduta aceitável. Com o advento da cirurgia refrativa porém, a identificação precoce do ceratocone tornou-se um procedimento de vital importância para evitar complicações pós-operatórias. O objetivo principal deste estudo é avaliar o uso de máquinas de vetor de suporte e redes neurais artificiais como métodos auxiliares para identificação de ceratocone e suspeita de ceratocone em exames realizados com o Orbscan II™. **MÉTODOS:** Foram avaliados retrospectivamente dados de 344 pacientes. Os exames selecionados foram classificados em 6 categorias: normal (n=172), astigmatismo (n=89), ceratocone (n=46), ceratocone forma frustra (n=10), suspeita de ceratocone (n=16) e cirurgia refrativa (n=11). Para cada paciente 10 atributos foram obtidos ou calculados a partir de dados fornecidos pelo Orbscan II™. O método do *holdout* e da validação cruzada foram utilizados para encontrar a melhor configuração, treinar e testar os classificadores. Além da acurácia, sensibilidade e especificidade, curvas ROC foram obtidas para cada classificador, e as áreas sob as curvas ROC foram calculadas. **RESULTADOS:** Os dois classificadores selecionados alcançaram um bom desempenho, com áreas sob as curvas ROC de 0,99. Não houve diferença estatística entre as suas performances. O desempenho dos classificadores foi superior ao desempenho de todos os atributos individuais do Orbscan II™. ($p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** Os resultados alcançados sugerem que

máquinas de vetor de suporte e redes neurais artificiais podem representar técnicas úteis para a detecção de ceratocone em exames realizados com o Orbscan II™.

Descritores: redes neurais, inteligência artificial, diagnóstico por computador, topografia da córnea, diagnóstico, ceratocone.

Summary |

Souza MB. *Supervised learning neural networks in the support to the diagnosis of keratoconus* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2011. 89p.

PURPOSE: Keratoconus is a bilateral and non-inflammatory condition characterized by progressive thinning, protrusion and scarring of the cornea. The disease usually becomes clinically evident at puberty, and its etiology remains unknown. Although it has well-described clinical signs, early forms of the disease may be undetected, even when computer-assisted videokeratography techniques or other methods are used to evaluate the cornea. Prior to the development of refractive surgery, it was considered sufficient to diagnose clinically evident keratoconus. However, given the spread of refractive surgery, a careful differentiation between normal and early keratoconus cases is essential to avoid postoperative complications. This study evaluated the performance of support vector machine and multi-layer perceptron neural network, as auxiliary tools to identify keratoconus from Orbscan II™ maps. **METHODS:** A total of 344 maps were retrospectively selected and classified into six categories: normal (n=172), astigmatism (n=89), keratoconus (n=46), forme fruste keratoconus (n=10), keratoconus suspect (n=16), and photorefractive keratectomy (n=11). For each map 10 attributes were obtained or calculated from data provided by the Orbscan II™. Holdout method and ten-fold cross-validation was used to train and test the classifiers. Besides accuracy, sensitivity and specificity, ROC curves for each classifier were generated and the areas under the curves were calculated. **RESULTS:** The two selected classifiers provided a good performance and there were no differences between their performances. The area under the ROC curve of the support vector machine and multi-layer perceptron were significantly larger than those for all individual Orbscan II™ attributes evaluated ($p < 0.05$). **CONCLUSION:** Overall, our results suggest that support vector machine and multi-layer perceptron classifiers, trained on Orbscan II™ data, could represent useful techniques for keratoconus detection.

Keywords: neural networks, artificial intelligence, computer-assisted diagnosis, corneal topography, diagnosis, keratoconus.

1 Introdução |

O ceratocone é uma doença não inflamatória, sem etiologia definida, caracterizada pelo afilamento estromal e protrusão da córnea ¹. Geralmente esta doença torna-se clinicamente evidente na adolescência ², e apesar de possuir sinais clínicos bem conhecidos, a sua detecção em estádios iniciais pode representar uma tarefa complexa e de difícil execução ³.

Anteriormente, diagnosticar o ceratocone apenas em estádios avançados e após a identificação de sinais biomicroscópicos inequívocos não implicava em qualquer tipo de prejuízo para o paciente ⁴. Com o advento da cirurgia refrativa porém, a identificação de casos iniciais ou sugestivos de ceratocone tornou-se um procedimento de vital importância para minimizar complicações pós-operatórias ⁵⁻⁷. Este procedimento entretanto requer experiência e treinamento prévio, e mesmo profissionais habituados a esta tarefa podem encontrar dificuldades na sua realização ⁸.

Considerando as dificuldades envolvidas na interpretação dos exames habitualmente utilizados para detectar o ceratocone, métodos de aprendizagem de máquina, como as redes neurais artificiais (RNAs) ou as máquinas de vetor de suporte (SVMs - do inglês, *Support Vector Machines*), podem representar um importante auxílio para o desempenho desta atividade na prática clínica ³.

Estudos prévios já avaliaram a utilidade de métodos de aprendizagem de máquina na detecção do ceratocone. Estes estudos porém concentraram-se na utilização de RNAs e limitaram-se ao uso de dados da superfície corneana anterior^{2, 3, 9-13}. Esta situação ocorreu a despeito da existência de outras modalidades de aprendizagem de máquina e da importância de dados relativos à espessura e superfície posterior da córnea para a detecção do ceratocone^{5, 14-16}.

O Orbscan II™ (Baush + Lomb) representa um importante recurso propedêutico para a identificação de pacientes com ceratocone, oferecendo como uma de suas vantagens em relação à videoceratografia computadorizada convencional o fato de avaliar não apenas a superfície anterior da córnea¹⁷.

De acordo com as informações descritas acima, e considerando a disponibilidade de diferentes modalidades de aprendizagem de máquina, o presente estudo tem como objetivos:

- 1) Desenvolver dois classificadores, um baseado em uma rede neural artificial (RNA) e outro em uma máquina de vetor de suporte (SVM), para detectar entre exames realizados com o Orbscan II™ (Bausch + Lomb), aqueles compatíveis ou sugestivos de ceratocone.
- 2) Comparar os desempenhos obtidos pelos dois classificadores desenvolvidos.
- 3) Comparar os desempenhos dos classificadores com os desempenhos individuais alcançados pelos seguintes atributos

mensurados pelo Orbscan IITM (Bausch + Lomb): melhor esfera flutuante anterior e posterior, meridiano mais curvo, astigmatismo simulado, pico de elevação anterior e posterior, ponto corneano mais fino, poder corneano central, índice de irregularidade para a área de 5mm, e a diferença em dioptrias da média de pontos localizados na região superior e inferior da córnea.

2 Revisão da Literatura

A análise da videoceratografia computadorizada (VCC) e a ceratometria foram durante muito tempo as únicas opções disponíveis para o diagnóstico do ceratocone na ausência dos sinais clínicos e biomicroscópicos característicos⁸. Nos últimos anos porém, uma série de novos instrumentos e métodos quantitativos para apoio ao diagnóstico foram disponibilizados^{3, 18, 19}. Este fato não só enriqueceu o arsenal disponível para auxiliar no diagnóstico do ceratocone, como também ajudou a aprofundar o conhecimento sobre características desta doença²⁰⁻²⁴.

2.1 Ceratocone

O termo ceratocone descreve uma condição caracterizada por afilamento e protrusão corneana. Estas alterações ocorrem na ausência de manifestações inflamatórias, como infiltração celular e aumento da vascularização. O quadro é usualmente bilateral. Com a progressão da doença a córnea assume uma forma cônica, resultando em miopia, astigmatismo irregular e comprometimento da qualidade da visão¹.

Na maior parte dos casos a área do afilamento e da protrusão acomete os dois terços centrais da córnea^{1, 8}.

A etiologia, a patogênese e o papel da hereditariedade no ceratocone ainda não são completamente conhecidos ²⁵, e a sua incidência varia amplamente na literatura, sendo habitualmente estimada entre 50 e 230 por 100.000 habitantes na população geral ⁸. Esta variabilidade reflete a subjetividade e variação dos critérios adotados para o diagnóstico do ceratocone entre os diferentes estudos ^{1, 8}.

Ainda que esteja associado a inúmeras condições oculares e sistêmicas, como a síndrome de Ehlers-Danlos ²⁶, osteogênese imperfeita²⁷, amaurose congênita de Leber ²⁸, conjuntivite vernal ²⁹ e síndrome de Down⁸, a apresentação isolada do ceratocone é a forma mais freqüente ^{1, 30}.

Os sintomas associados ao ceratocone são extremamente variáveis, e estão diretamente relacionados com o estágio de progressão da doença^{1,8}. Tipicamente os primeiros sintomas dizem respeito a uma diminuição da acuidade visual em um paciente jovem, associada a miopia e/ou astigmatismo progressivos ^{1, 8}. Fotofobia, irritação e desconforto ocular também podem estar presentes ^{1, 8}.

Assim como a sintomatologia, os sinais clínicos também estão intimamente relacionados com o estágio da doença. Em estádios mais iniciais, um reflexo irregular durante a esquiascopia pode ser a única alteração detectável no exame oftálmico ¹. Em estádios moderados e avançados pode-se observar a combinação de qualquer das seguintes alterações ao exame biomicroscópico ³¹ : afilamento estromal, mais comumente localizado na região temporal inferior; protrusão cônica da córnea, que pode originar o sinal de Munson, ou seja a angulação na

pálpebra inferior quando o paciente realiza uma infra-versão; estrias comprometendo o estroma profundo, conhecidas como estrias de Vogt; um depósito de ferro circundando parcial ou completamente a protrusão cônica, o sinal de Fleischer; nébulas epiteliais ou cicatrizes estromais e nervos corneanos proeminentes ^{1, 8}. Os portadores de ceratocone também podem cursar com roturas na camada de Descemet, que resultam em edema estromal agudo na área do cone. Este quadro normalmente resolve-se dentro de um período de até 4 meses, originando uma cicatriz no local ³².

A evolução do ceratocone é altamente variável e usualmente assimétrica ³². A ectasia corneana pode permanecer inalterada, progredir rapidamente durante 3 a 5 anos e a partir de então estabilizar, ou progredir de forma intermitente durante um longo período de tempo ³². Apesar desta variabilidade, a progressão ocorre com maior frequência e intensidade entre os 10 e 20 anos de idade e de forma mais lenta entre os 20 e 30 anos, estabilizando a partir de então ³².

Diagnosticar o ceratocone apenas na presença de sinais biomicroscópicos identificáveis ao exame clínico resulta em diagnósticos realizados apenas em estádios mais avançados da doença ³¹. Este fato foi evidenciado por Amsler* apud Kaufman et al.(1998) ³², que documentou a progressão do ceratocone de distorções mínimas na superfície corneana evidenciadas apenas com o disco de Plácido, até a deformação cônica da córnea, associada a sinais clinicamente identificáveis ³².

* Amsler M. Keratocone classique et keratocone fruste: arguments unitaires. *Ophtalmologica*. 1946; 111:96-101.

O ceratocone frustro e a suspeita de ceratocone representam alguns dos termos que muitas vezes são utilizados de forma intercambiável para descrever casos iniciais ou casos nos quais não é possível firmar um diagnóstico, mas alterações topográficas sugestivas de ceratocone estão presentes. Esta multiplicidade de termos pode ocasionar problemas em relação ao entendimento da história natural do ceratocone. Seguindo as recomendações de Klyce(2009) ³³, neste estudo o termo ceratocone frustro (FFKC) foi reservado para olhos contralaterais de olhos com diagnóstico definido de ceratocone, que, na ausência de sinais clínicos evidentes, apresentavam características sugestivas na topografia corneana ³³. Já o termo suspeita de ceratocone foi utilizado para os casos nos quais a presença de sinais sugestivos porém não inequívocos na topografia corneana não foram acompanhados de sinais clínicos inequívocos e nem de um diagnóstico definido de ceratocone no olho contralateral. ³³

A VCC representa um método sensível para detectar alterações iniciais na curvatura corneana ³⁴. Por conta disso, é atualmente o método mais comumente utilizado para diagnosticar o ceratocone na ausência de sinais clínicos evidentes ³⁵. Apesar da sua utilidade, como a VCC apresenta grande variação mesmo em olhos sadios ³⁶, muitas vezes é difícil definir o limiar entre casos sem ceratocone e aqueles considerados suspeitos ou sugestivos de ceratocone ³³.

Como consequência das dificuldades envolvidas na detecção do ceratocone, diversos métodos objetivos para a análise de mapas videoceratográficos já foram descritos ³⁷. Dentre estes, um dos mais

utilizados foi descrito por Rabinowitz et al. (1989)^{35, 38}. Este método inclui a utilização do poder corneano central, da diferença entre o poder corneano na região superior e inferior da córnea, a 3mm do centro (I-S), e da diferença na curvatura corneana entre os dois olhos para a diferenciação de olhos sem ceratocone e olhos com ceratocone.

Outras estratégias e métodos também foram propostos para detectar o ceratocone.

Maeda et al. (1994)³ e Chastang et al.(2000)³⁹ descreveram sistemas para detecção automática de padrões topográficos compatíveis com ceratocone por meio da utilização de árvores de decisão.

Rabinowitz e Rasheed (1999)¹⁸ propuseram o KISA%, um valor derivado do produto de 4 índices: a curvatura corneana central, o I-S, um índice refletindo o astigmatismo regular e outro o astigmatismo irregular¹⁸. O valor numérico do KISA% de cada olho é diretamente proporcional a presença de alterações e ao estágio do ceratocone neste mesmo olho. Olhos com ceratocone tendem a apresentar um KISA% superior a 100, enquanto que olhos sem ceratocone geralmente apresentam valores abaixo de 60¹⁸. Valores intermediários indicam os casos suspeitos ou frustros.

Maeda et al. (1994)³, Smolek et al. (1997)⁹, Klyce et al. (2005)¹¹ e Accardo e Pensiero (2001)² propuseram o uso de RNAs para a detecção de ceratocone através da análise de dados obtidos pela VCC.

Diferindo de abordagens anteriores envolvendo RNAs, Carvalho et al. (2005)¹² descreveram o uso de redes neurais para a detecção do ceratocone por meio da análise dos coeficientes de Zernicke¹².

A VCC pode analisar e mensurar mudanças da curvatura corneana, permitindo a detecção de alterações no ceratocone inicial quanto a documentação de mudanças na curvatura corneana ao longo do tempo³⁴. Apesar deste fato, diversas novas metodologias de análise da córnea foram desenvolvidas e disponibilizadas para uso na prática clínica⁴⁰. Estes instrumentos apresentam como vantagem mais evidente em relação a VCC o fato de não se limitarem à análise da superfície anterior da córnea¹⁷. Como consequência deste fato, métodos quantitativos baseados em instrumentos que analisam tomograficamente a córnea também foram descritos.

Rao et al. (2002)¹⁵ propuseram a utilização do pico de elevação anterior e posterior da córnea, obtidos através do Orbscan II™, em combinação com a videoceratografia computadorizada, para o diagnóstico do ceratocone nos casos suspeitos¹⁵. Tanabe et al. (2002)¹⁴ propuseram a padronização da escala de cores a ser utilizada na avaliação dos mapas de elevação posterior e anterior obtidos com emprego do Orbscan II™ para favorecer a detecção do ceratocone¹⁴. Com o emprego destes mapas os autores alcançaram respectivamente sensibilidade e especificidade de 96% e 100% no diagnóstico do ceratocone¹⁴. Fam et al. (2006)⁵, utilizando dados do Orbscan II™, e Sanctis et al. (2008)⁴¹, utilizando os mapas de elevação obtidos com o Pentacam (Oculus Inc, Wetzlar, Germany),

propuseram critérios objetivos para a detecção do ceratocone. Pflugfelder et al. (2002)¹⁶ e Ambrósio et al. (2006)⁴² utilizaram a variação na espessura corneana para separar os portadores de ceratocone de indivíduos sem ceratocone.

A despeito de todos os métodos e estratégias descritos, não há uma concordância universal sobre os critérios mínimos para o diagnóstico do ceratocone.

Ainda que esta divergência tenha sido durante muito tempo uma questão apenas acadêmica, com o advento da cirurgia refrativa, a detecção do ceratocone precoce passou a ser uma tarefa de grande importância^{4,43}. Por conta disso o desenvolvimento de métodos que permitam a identificação de casos precoces ou suspeitos representa atualmente uma tarefa de fundamental importância.

A disponibilidade de novos tratamentos para o ceratocone também contribuiu com a importância do diagnóstico precoce. Procedimentos que interferem na progressão do ceratocone, como o *cross-linking* corneano⁴⁴, mudaram o cenário prévio, no qual as opções de tratamento estavam condicionadas ao acompanhamento da evolução natural da doença^{44,45}.

Apesar do grande interesse e inúmeras pesquisas envolvendo o ceratocone, muito ainda precisa ser esclarecido. Devido aos diversos pontos ainda obscuros sobre a sua etiologia, patogênese, hereditariedade e bioquímica, e considerando a multiplicidade de fatores associados, é possível que o que hoje denomina-se ceratocone represente não apenas

uma entidade distinta, mas o resultado final comum de várias condições clínicas distintas, como doenças do colágeno, trauma ou alterações pré-existentes no tecido corneano ¹.

Na ausência de um teste definitivo para detectar os portadores de ceratocone, os métodos associados a avaliação computadorizada da córnea persistem como a melhor opção para esta finalidade.

2.2 Topografia de varredura em fenda

2.2.1 Considerações históricas sobre a análise da curvatura corneana

Nos últimos quatro séculos a análise da curvatura e poder óptico da córnea foi alvo do estudo de grandes especialistas no ramo da física, matemática e medicina ⁴⁶. A observação do acúmulo de conhecimento e da evolução nesta área revela uma história fascinante.

Menos de uma década após a publicação do primeiro tratado sobre a refração da córnea e o poder dióptrico do olho por Kepler (1611)* apud McGhee (1997)⁴⁷, o jesuíta Christopher Scheiner (1620)** apud McGhee (1997)⁴⁷ realizou os primeiros experimentos com o objetivo de mensurar a curvatura anterior da córnea.

* Kepler, J. *Dioptrice* (Augsburg, 1611).

** Scheiner, C. *Oculus, hoc est: Fundamentum opticum* (Innsbruck, 1620)

A primeira imagem catóptica formada pela córnea, conhecida como primeira imagem de Purkinge-Sanson, descrita inicialmente por Purkinge (1823)^{***} apud Jay(2000)⁴⁸, foi utilizada como base para o desenvolvimento dos primeiros instrumentos para mensurar a curvatura corneana, os ceratômetros⁴⁷.

A utilização de um disco constituído de anéis concêntricos brancos e pretos alternadamente dispostos, foi proposta por Plácido(1880)^{****} apud Levine (1965)⁴⁹ para a avaliação qualitativa da córnea. Apesar de não ter alcançado popularidade na época da sua descrição, esta abordagem representou um grande avanço na avaliação da topografia corneana, e os seus princípios constituem ainda hoje a essência da VCC⁴⁷.

Os avanços tecnológicos permitiram uma melhor utilização do disco de Plácido e a avaliação do contorno e do poder óptico da córnea de forma detalhada e precisa. Entre os principais responsáveis por esta evolução podemos destacar o desenvolvimento e a disponibilidade dos computadores, que permitiu a aplicação de técnicas complexas, e o maior interesse nas características da córnea gerado pelo advento e popularização da cirurgia refrativa⁵⁰. Estes fatores também estimularam o desenvolvimento de novas técnicas para avaliação das características da córnea, como a topografia de varredura em fenda.

^{***} Purkinje, GE. De Examine P'ysiologico Organi Visits et Systeinitis Cutanei (Vratislaviae, 1823).

^{****} Plácido, A. Novo Instrumento de Esploração da Córnea. Periódico d'oftalmologia pratica, Lisbon, Number 5 (1880), 27-30.

2.2.2 Topografia de varredura em fenda (Orbscan II™)

Com a utilização de instrumentos baseados na análise de imagens obtidas por meio do disco de Plácido, é possível analisar apenas a superfície anterior da córnea ⁵¹. Quando disponibilizado comercialmente em 1995, a principal evolução apresentada pelo Orbscan I™ (Orbtek-Bausch & Lomb, Salt Lake City, Utah, EUA) foi a capacidade de avaliar não apenas a superfície anterior, mas também a superfície posterior da córnea. Diferente da VCC que utiliza o disco de Plácido, no Orbscan I™ as informações eram obtidas por meio de uma triangulação de 9.000 pontos, obtidos pela captação de imagens produzidas por 40 fendas verticais de luz projetadas sequencialmente a um ângulo de 45 graus, à esquerda e à direita ⁵².

Com o lançamento da segunda versão, o Orbscan II™ (Bausch & Lomb Surgical, Salt Lake City, Utah, EUA) estabeleceu-se como o primeiro topógrafo híbrido. Este aparelho adicionou aos dados obtidos com o Orbscan I™, a análise computadorizada da reflexão especular dos anéis concêntricos de Plácido ¹⁷. Esta característica possibilitou a obtenção de benefícios das duas abordagens ¹⁷.

A nova versão do aparelho, o Orbscan IIz™ (Bausch & Lomb Inc, Rochester, NY, EUA), possibilita a comunicação com o analisador de frente de ondas Zywave™ (Bausch & Lomb Inc, Rochester, NY, EUA) ¹⁷.

O procedimento para a realização de um exame utilizando o Orbscan II™ assemelha-se ao utilizado por outros topógrafos. Após inseridos os dados referentes à identificação do paciente, este é posicionado utilizando

os apoios para o queixo e testa. Uma faixa pode ser utilizada para fixar a cabeça do paciente durante a realização do exame ⁵³. O paciente é orientado a manter o olhar no ponto de fixação, e após o alinhamento do aparelho a seqüência para aquisição do exame é iniciada. Durante esta fase o paciente é orientado a não piscar os olhos ⁵³.

Na primeira etapa do exame o disco de Plácido é iluminado e a imagem da reflexão das miras é armazenada. A imagem do disco de Plácido é projetada sem ofuscamento e no início do exame com o objetivo de evitar a quebra do filme lacrimal. Posteriormente, 40 fendas verticais de luz de 12,5 mm de comprimento e 0,30 mm de largura são projetadas seqüencialmente a um ângulo de 45 graus, à esquerda e à direita ¹⁷.

Antes do processamento das imagens, caso sejam detectadas imagens incompletas ou uma movimentação excessiva do paciente durante a realização do exame, o exame é rejeitado e um novo processo para aquisição dos dados faz-se necessário. No caso dos exames aceitos, as pequenas oscilações oculares são compensadas por meio de técnica incorporada ao aparelho de propriedade do fabricante ⁵³.

A primeira etapa no processamento das imagens consiste na identificação dos pontos que formam a borda anterior de cada uma das fendas luminosas. Esses pontos, depois de localizados e triangulados, são utilizados para criar uma representação da elevação da superfície anterior da córnea. Subseqüentemente são detectadas as bordas do reflexo dos anéis do disco de Plácido. Com estas informações é realizada a reconstrução da curvatura da superfície anterior da córnea ¹⁷.

Com o Orbscan II™ também é possível a reconstrução de superfícies oculares internas como a superfície posterior da córnea e a superfície anterior da íris. Para isto no entanto, procedimentos mais sofisticados de triangulação são necessários, uma vez que é necessário utilizar as representações previamente criadas para identificar o local e o ângulo de incidência em que a fenda atravessa a córnea. Como há mais fatores envolvidos, a triangulação dos pontos de superfícies internas não é tão precisa quanto o mesmo processo aplicado aos pontos da superfície anterior da córnea. Para a superfície anterior, apenas fatores relacionados ao operador e as limitações do *hardware* interferem no resultado, enquanto que para as superfícies internas, além destes fatores, há ainda a influência da precisão dos mapas anteriores¹⁷.

O Orbscan II™ oferece múltiplos recursos. A tabela 1 lista os recursos disponíveis para cada exame realizado com o Orbscan II™¹⁷.

Os mapas no Orbscan II™ podem ser apresentados isolados ou combinados. A apresentação quádrupla tradicional inclui os mapas de elevação anterior, elevação posterior, axial-ceratométrico e o mapa paquimétrico (Figura 1).

Tabela 1 - Lista dos recursos disponíveis para cada exame realizado com o Orbscan II™

Mapa de poder axial
Mapa de poder tangencial
Mapa de elevação
Mapa paquimétrico da córnea
Mapa paquimétrico da câmara anterior
Mapa de poder médio
Mapa de poder óptico
Mapa de poder astigmático
Mapa hemimeridiano (elevação média radial)
Ângulo da câmara anterior

Figura 1 - Apresentação quádrupla tradicional fornecida pelo Orbscan II™

Entre as inovações mais significativas da topografia por varredura de fenda está a introdução do conceito de elevação relativa e a construção dos mapas de elevação ¹⁷. A topografia de elevação é uma opção às medidas habituais das curvaturas da córnea ¹⁷. A apresentação dos mapas de elevação é realizada considerando-se uma superfície de referência. A esfera que melhor se ajusta às medidas da córnea examinada (BFS - do inglês *best fit sphere*) representa a superfície de referência mais utilizada ⁵².

A utilização de uma esfera de referência torna mais evidentes microdesvios das curvaturas corneanas, facilitando a comparação de diferentes mapas e permitindo a detecção de alterações em mapas seriados¹⁷.

Em relação a análise dos mapas de elevação, Naufal et al. (1997) ⁵⁴ propuseram uma classificação, que foi posteriormente aplicada a exames realizados com o Orbscan™ por Liu et al. (1999) ⁵⁵. Esta classificação divide os mapas de elevação em ponte regular ou irregular, ponte incompleta, ilha central e mapas sem padrão definido. O padrão em ponte indica toricidade, a ilha central, asfericidade, e os mapas sem padrão definido, irregularidade ⁵⁴.

Um cuidado necessário na interpretação dos mapas de elevação diz respeito a possíveis falhas na área de cobertura do mapa. A ausência destes dados tem influência direta no raio de curvatura da BFS. Por conta disso, a utilização de dados limitados a uma área sem defeitos é recomendada ¹⁷.

Outra consideração na interpretação dos mapas de elevação diz respeito a escala utilizada na representação gráfica. Tanabe et al. (2002)¹⁴ investigaram esse aspecto e concluíram que escalas com intervalos de 10 μ m e 20 μ m, para os mapas de elevação anterior e posterior respectivamente, representam a melhor opção para detecção de anormalidades¹⁴.

Mapas topográficos obtidos por meio da análise do reflexo do disco de Plácido também estão disponíveis no Orbscan II™. Estes mapas podem refletir a forma corneana (topografia tangencial), ou como a córnea se comporta do ponto de vista refrativo (topografia axial)⁵².

O mapa axial ou sagital é um mapa de poder refrativo por utilizar um eixo único centralizado na linha de visão⁴⁷. O mapa tangencial é gerado a partir do raio de curvatura da circunferência tangente a superfície da córnea estudada, utilizando para a sua análise múltiplos eixos⁴⁷. O mapa axial-ceratométrico do Orbscan II™ representa o mapa sagital da videoceratografia computadorizada⁵².

O Orbscan II™ possui ainda a capacidade de construir mapas integrando os dados obtidos por meio do disco de Plácido com os obtidos através das fendas. Poucas informações no entanto são fornecidas pelo fabricante sobre a forma da integração destas informações¹⁷.

Além de mapas refletindo a curvatura das superfícies da córnea, o Orbscan II™ é capaz de determinar a espessura da córnea por meio da diferença de elevação entre as superfícies anterior e posterior, fornecendo

um mapa de espessura total de área, em vez da medida em um só ponto. A interpretação destes mapas é mais simples que a interpretação dos mapas de elevação, uma vez que os valores obtidos refletem medidas reais, e não medidas em relação a uma superfície de referência^{17, 55}. Liu et al. (1999)⁵⁵ sugeriram uma classificação destes mapas em redondo e oval, centrado e descentrado, com o uso de uma escala com 20 μm ⁵⁵.

Apesar de uma boa reprodutibilidade, principalmente para região corneana central, a paquimetria óptica do Orbscan II™ apresenta valores maiores que os obtidos com a paquimetria ultra-sônica^{56, 57}. Muitas explicações já foram propostas para este fenômeno, entre elas a ausência de compressão tecidual na medida realizada pelo Orbscan II™, e a inclusão da espessura do filme lacrimal na medida. Estas teorias porém não conseguem explicar completamente as diferenças observadas entre as duas técnicas, principalmente quando consideradas as diferenças encontradas quando comparados os resultados obtidos em diferentes regiões da córnea¹⁷.

Ainda que apresente uma tendência de fornecer valores maiores do que os obtidos com o emprego da paquimetria ultrassônica, o Orbscan II™ também pode, em córneas submetidas a cirurgia refrativa previamente ou com opacidades, obter medidas menores do que as fornecidas pela paquimetria ultrassônica^{58, 59}. Apesar das limitações em relação a córneas anormais, bons resultados para a detecção de ceratocone com a utilização do mapa paquimétrico do Orbscan II™ já foram descritos^{16, 42}.

2.3 Métodos de Aprendizado de Máquina

2.3.1 Introdução

A aprendizagem de máquina é um sub-campo da inteligência artificial dedicado ao desenvolvimento de algoritmos e técnicas que permitam ao computador aprender, isto é, aperfeiçoar seu desempenho em alguma tarefa⁶⁰. Dentro deste campo se situam as redes de aprendizagem supervisionada e os seus principais representantes, as RNAs e as SMVs.

O termo rede neural, no contexto da inteligência artificial, faz referência a modelos matemáticos idealizados com base em princípios de um sistema nervoso central biológico⁶⁰.

Uma rede neural é constituída por uma série de unidades de processamento, com funcionalidade baseada em um neurônio biológico⁶⁰. Uma definição mais precisa pode ser obtida em Haykin (1999)⁶¹:

Uma rede neural é um processador distribuído de forma maciça e paralela, constituído de unidades de processamento simples, que tem a propensão natural para armazenar conhecimento experimental e torná-lo disponível para uso.

As redes neurais se assemelham ao cérebro também por adquirirem conhecimento a partir do ambiente por meio de um processo de aprendizagem⁶². Uma vez treinada, ela deve idealmente possuir a capacidade de generalizar, ou seja, a habilidade de classificar corretamente mesmo dados não utilizados durante o treinamento.⁶³

Devido as suas características as redes de aprendizado supervisionado oferecem as seguintes propriedades ⁶¹:

1. Adaptabilidade, ou seja, a capacidade de adaptar seus pesos sinápticos a modificações do ambiente.
2. Tolerância a falhas, uma vez que, devido à natureza distribuída da informação armazenada, seu desempenho degrada suavemente sob condições adversas de trabalho.
3. Capacidade de aprender diretamente através da observação e detectar características não explícitas nos dados utilizados para alimentar a rede, não requerendo qualquer tipo de regra ou conhecimento prévio.

2.3.2 Histórico

Foi o trabalho desenvolvido por McCulloch e Pitts em 1943^{*} apud Haykin (1999) ⁶¹ que deu início às pesquisas envolvendo redes neurais artificiais. Neste artigo, McCulloch, um psiquiatra e neuroanatomista que estudava a representação de um evento no sistema nervoso central, e Pitts, um matemático recém-graduado, descrevem um modelo artificial de neurônio e apresentam as suas capacidades computacionais, unificando a neurofisiologia e a matemática. Este trabalho é geralmente considerado o introdutor das disciplinas de redes neurais e inteligência artificial. ⁶¹

^{*} McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. Bull Math Biophysics. 1943;5:115-33.

Em 1958, Rosenblatt* apud Haykin (1999)⁶¹ demonstrou, com o seu novo modelo inovador de aprendizagem supervisionada, o teorema da convergência do *perceptron*, que, com a utilização de sinapses ajustáveis, as RNAs poderiam ser capazes de lidar com praticamente qualquer tipo de problema.

Após um período inicial de otimismo em relação às capacidades das RNAs, Minsky et al.(1969)** apud Haykin(1999)⁶¹ demonstraram matematicamente os limites funcionais de um *perceptron* de camada única, afirmando ainda que não havia razão para supor que tais limitações poderiam ser superadas. Como consequência desta publicação e de fatores como a inexistência de computadores pessoais ou estações de trabalho para experimentação, a abordagem conexionista ficou adormecida⁶¹.

Apenas na década de 80, com a descrição e popularização do algoritmo de treinamento de retro-propagação, conhecido como *back-propagation*, o interesse pelas redes de aprendizado supervisionado ganhou novo impulso⁶¹. Dois outros fatores também foram importantes para a retomada de interesse na área: o avanço e popularização da tecnologia, e a dificuldade na resolução de problemas ou realização de tarefas consideradas simples para um ser humano, utilizando outras abordagens⁶¹.

* Rosenblatt F. The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*. 1958;65(6):386-408.

** Minsky ML, Papert S. *Perceptrons; an introduction to computational geometry*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 1969.

No início da década de 90, com o surgimento das máquinas de vetor de suporte, uma nova classe de redes de aprendizagem supervisionada tornou-se disponível ⁶¹.

2.3.3 Redes Neurais Artificiais

O termo rede neural artificial faz referência a modelos matemáticos idealizados como modelos baseados em princípios de um sistema nervoso central biológico. Uma rede neural artificial é constituída por uma série de unidades de processamento, com funcionalidade baseada em um neurônio biológico. A capacidade de processamento de uma RNA está armazenada na força das conexões entre as diferentes unidades de processamento, e a força de cada uma dessas conexões é determinada por meio de um processo de adaptação, ou aprendizado, durante o qual a RNA é apresentada a um grupo de exemplos utilizados para o treinamento ⁶⁰.

As redes neurais artificiais tiveram sua inspiração em modelos biológicos, e, assim como nos modelos biológicos, o neurônio artificial representa a unidade de processamento de informação fundamental para a operação de uma RNA ⁶⁴.

Em sistemas biológicos um determinado neurônio recebe informações de outros neurônios através de impulsos elétricos. Quando os impulsos recebidos ultrapassam determinado limiar o neurônio é ativado e o impulso é propagado adiante ⁶⁴. Para emular este processo os neurônios artificiais funcionam como integradores de sinais ⁶⁴. A função de cada neurônio

artificial é coletar impulsos, somar os impulsos recebidos e propagar o resultado para outros neurônios ou para a saída da rede por meio de uma função de ativação ⁶¹.

A figura 2 ilustra o modelo de um neurônio artificial. Nesta figura é possível identificar as sinapses ou elos de conexão entre os neurônios, responsáveis por ponderar os dados transmitidos, o somador responsável por somar os sinais de entrada ponderados, e a função de ativação que restringe a amplitude do sinal de saída a um valor finito. Tipicamente o intervalo normalizado da amplitude de saída de um neurônio é escrito como o intervalo $[0,1]$ ou $[-1,1]$ ⁶².

Figura 2 - Modelo de neurônio artificial

O processamento efetuado pelo neurônio artificial para o cálculo do sinal de saída pode ser definido matematicamente por meio da equação (1).

$$u = \sum_{i=1}^n x_i w_i \quad (1)$$

onde n é o número total de sinais de entrada que chegam ao neurônio; x_i é o valor da entrada no neurônio; e w_i é o peso associado a conexão. Para cada

sinal de entrada(x) existe uma conexão com o seu respectivo peso(w). A soma total das entradas ponderadas é chamada saída linear (u)⁶⁴.

O trabalho pioneiro de McCulloch e Pitts (1943)^{*} apud Haykin (1999)⁶¹ descreveu a utilização da função de ativação de limiar. Esta função pode ser ilustrada no gráfico 3 e descrita pela equação (2).

$$f(u) = \begin{cases} 1 & \text{se } u \geq 0 \\ 0 & \text{se } u < 0 \end{cases} \quad (2)$$

Neste modelo, a saída de um neurônio assume o valor 1 se a soma ponderada dos estímulos é maior ou igual a 0, e assume o valor 0 se a soma ponderada dos estímulos é inferior a 0.

Figura 3 - Função de limiar. Eixo vertical representando a saída do neurônio. Eixo horizontal resultado final após a função de ativação (u)

^{*} McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. Bull Math Biophysics. 1943;5:115-33.

Entre as funções de ativação disponíveis, a função sigmóide é a forma mais comum de função de ativação utilizada na construção de redes neurais artificiais ⁶¹.

As unidades de processamento de uma RNA são distribuídas em diferentes camadas ⁶⁰. As unidades da camada inicial consistem nas variáveis envolvidas no problema e são definidas pelo desenvolvedor do sistema de acordo com a importância dessas variáveis para a determinação da resposta desejada. As unidades da camada final correspondem às respostas a serem previstas pela rede. A existência e o número de unidades em camadas intermediárias são determinados de acordo, entre outros fatores, com a complexidade da tarefa a ser desempenhada pela rede ⁵. Os dados utilizados para alimentar a primeira camada da rede são propagados para as camadas subsequentes ⁶¹. Cada unidade a partir da segunda camada recebe os dados das unidades da camada anterior e, após a soma ponderada destes dados, transfere o resultado através de uma função para as unidades da camada seguinte ⁶⁰. Este processo é repetido até que a última camada, que representa a resposta final, seja alcançada ⁶¹.

2.3.4 Estrutura das redes neurais artificiais

A arquitetura, ou seja, a maneira pela qual os neurônios de uma rede neural estão estruturados, está diretamente relacionada com as regras de aprendizado utilizadas no treinamento e com o tipo de problema que a rede deve solucionar ⁶⁵.

As RNAs podem ser compostas por um número variável de neurônios, dispostos em uma ou mais camadas. Para classificar uma RNA de acordo com o número de camadas não leva-se em consideração a camada de entrada dos dados, pois nesta camada nenhum tipo de computação é realizada. A figura 4 exemplifica uma RNA de camada única ⁶¹.

As camadas intermediárias, localizadas entre a camada de entrada e a camada de saída, são denominadas camadas ocultas ⁶⁶.

Quando os neurônios de cada camada estão conectados a todos os nós das camadas adjacentes a rede é dita totalmente conectada. Na ausência de um ou mais eixos de comunicação a rede é chamada de parcialmente conectada ⁶¹.

Figura 4 - Exemplo de uma rede neural artificial de camada única completamente conectada

De acordo com o fluxo de informações, uma RNA pode ser classificada em alimentada adiante, quando permite apenas o fluxo de informações no sentido da camada inicial para a camada de saída, ou recorrentes, quando há pelo menos um laço de realimentação. As redes neurais de múltiplas camadas alimentadas adiante são habitualmente chamadas de *perceptrons* de múltiplas camadas ⁶¹.

Ainda que sejam eficazes para problemas mais simples, as redes neurais contendo apenas uma camada apresentam limitações ao lidar com situações nas quais os padrões utilizados para o treinamento não sejam linearmente separáveis ⁶⁰. Para estas situações as redes com múltiplas camadas representam opções mais adequadas ⁶⁰.

Apesar de uma maior eficiência de RNAs com duas ou mais camadas intermediárias em determinadas situações ⁶⁷, já foi demonstrado que, na presença de apenas uma camada intermediária suficientemente grande, uma RNA é capaz de aproximar adequadamente a maioria das funções. ⁶⁰

Outra questão importante em relação a arquitetura de uma RNA diz respeito ao número de neurônios em cada camada. Apesar da existência de fórmulas para determinar a quantidade de neurônios na camada intermediária, a experimentação continua sendo o método mais utilizado na prática ⁶⁸.

O desempenho de uma RNA é influenciado pelo tamanho e qualidade da amostra utilizada para o treinamento, pela complexidade do problema, e

pela arquitetura da RNA. Uma vez que o tamanho, e muitas vezes as características da amostra normalmente são limitados em problemas reais, a escolha da arquitetura da RNA é uma decisão de vital importância. A escolha de uma arquitetura demasiadamente simples pode impedir que a rede “aprenda” o suficiente com a amostra de dados utilizada para o treinamento levando a um ajuste insuficiente e comprometimento do seu desempenho, situação conhecida como *underfitting*. Já uma arquitetura demasiadamente complexa pode levar ao excesso de ajuste conhecido como *overfitting*, ou seja, o aprendizado de características específicas da amostra de treinamento e não da função subjacente que deve ser modelada, comprometendo a sua capacidade de lidar com novos exemplos de forma adequada. O *overfitting* ocorre quando, durante a fase de treinamento, a rede se adapta tão bem aos exemplos de treinamento que compromete a sua capacidade de generalizar ⁶¹.

2.3.5 Máquinas de vetor de suporte

As máquinas de vetor de suporte são embasadas pela teoria do aprendizado estatístico, e representam uma outra categoria de redes de aprendizado supervisionado que foram desenvolvidas mais recentemente para resolver problemas de classificação ⁶⁹.

Basicamente o funcionamento de uma SVM pode ser descrito da seguinte forma: dadas duas classes e um conjunto de pontos que pertencem a essas classes, uma SVM cria uma superfície de separação entre os pontos de forma a colocar o maior número de pontos na sua respectiva classe,

enquanto maximiza a distância de cada classe a essa superfície de separação^{69, 70}.

A figura 5 exemplifica uma situação na qual um plano de separação entre duas classes linearmente separadas foi criado. Aqueles elementos mais próximos e eqüidistantes do plano de separação representam os vetores de suporte.

Figura 5 - Hiperplano de separação (linha contínua) com máxima distância entre as classes, representadas por círculos e quadrados

Sempre há pelo menos um vetor de suporte para cada uma das classes, e uma vez determinados os vetores de suporte, o princípio de minimização do risco estrutural é utilizado para identificar o hiperplano que maximiza a margem dos exemplos mais próximos⁷¹.

Apesar das SVM representarem máquinas lineares, elas podem lidar com problemas não lineares mapeando o conjunto de treinamento de seu

espaço original para um novo espaço de maior dimensão. O conjunto mapeado neste novo espaço pode então ser classificado adequadamente ⁷⁰.

Durante o desenvolvimento de uma SVM com um kernel gaussiano, dois parâmetros devem ser definidos pelo desenvolvedor, o parâmetro da complexidade, que estabelece o equilíbrio entre a complexidade do modelo e os erros durante o treinamento, e a largura da função gaussiana ^{72,68}.

Apesar de já terem sido utilizadas com outros objetivos no campo da Oftalmologia ⁷³⁻⁷⁵, as SVMs ainda não foram descritas como ferramentas para auxiliar a detecção do ceratocone.

2.3.6 Aprendizado

Uma característica primordial de um modelo de aprendizado de máquina é a sua habilidade de aprender a partir de seu ambiente e de melhorar o seu desempenho por meio do aprendizado ⁶¹.

Haykin (2009) ⁶⁴ define o aprendizado no contexto das RNAs como:

Aprendizagem é um processo pelo qual os parâmetros livres de uma rede neural são adaptados através de um processo de estimulação pelo ambiente ao qual a rede está inserida.

O aprendizado pode ocorrer de forma supervisionada ou não-supervisionada ⁶⁴.

No aprendizado supervisionado, durante a fase de treinamento deve-se conhecer previamente a resposta esperada para cada exemplo utilizado. A resposta fornecida pelo sistema durante o treinamento é então comparada com o resultado ideal, e o erro, ou seja, a diferença entre o resultado obtido e o resultado desejado, é utilizado para ensinar a rede a responder adequadamente ⁶⁴.

No aprendizado não-supervisionado nenhuma resposta ideal é apresentada, e rede tenta agrupar os dados apresentados identificando elementos comuns entre eles ⁶⁴.

As RNAs têm sido aplicadas com êxito em diversos problemas, e o treinamento supervisionado com um algoritmo de retro-propagação representa o método mais utilizado ⁶⁰.

Basicamente o aprendizado através da retro-propagação consiste de duas etapas. Na primeira etapa os estímulos apresentados a camada inicial são propagados até a saída. Na segunda etapa a resposta final da rede é comparada com a resposta real e a diferença encontrada é propagada retrogradamente e utilizada para ajustar os pesos das conexões ⁶¹. Este processo é repetido até que uma taxa de erro aceitável seja alcançada ⁷⁶.

Diversos algoritmos de treinamento para as RNA foram descritos. O gradiente conjugado escalar ⁷⁷, uma variante do algoritmo do gradiente descendente conjugado, é o algoritmo utilizado neste estudo. Este é um método recomendado na presença de múltiplas variáveis, como observado neste estudo ^{61, 78}.

O objetivo do treinamento é obter uma rede com boa capacidade de generalização, evitando o *overfitting*.

Durante o processo de treinamento de uma RNA, uma etapa importante é interromper o treinamento no momento em que a RNA apresentar a melhor generalização. Existem diversos critérios para determinar o momento de interromper o treinamento. Basear a interrupção do treinamento apenas no desempenho obtido no grupo utilizado para o treinamento muitas vezes não representa a melhor opção, uma vez que a taxa de erro no grupo de treinamento tende a decrescer monotonicamente (Figura 5). Apesar de teoricamente, se a RNA possuir complexidade suficiente, uma taxa de erro nula possa ser obtida no grupo utilizado para treinamento, este fato comumente está associado a um *overfitting*, com o consequente comprometimento da capacidade de generalizar⁶⁸.

Neste contexto, a utilização de um grupo de validação representa uma ferramenta útil. A utilização desta abordagem envolve divisão do conjunto utilizado para treinar a RNA em dois grupos: um grupo utilizado para o treinamento e outro para a validação⁶¹.

O princípio da utilização do grupo de validação é treinar o classificador de forma convencional com o grupo de treinamento, e apresentar periodicamente, durante a fase de treinamento, os dados do grupo de validação, avaliando os resultados obtidos com os dados deste grupo. O erro obtido no grupo utilizado para a validação tende a diminuir até certo ponto. Quando a rede começa a apresentar um excesso de ajuste ao grupo de treinamento, o erro no grupo da validação passa a aumentar a

medida que o treinamento prossegue (Figura 6). Desta forma, um critério para interromper o treinamento representa o momento no qual o erro apresentado no grupo de validação seja mínimo, uma vez que este momento representaria o momento de melhor generalização ⁶². Este método é conhecido como treinamento com parada antecipada ⁶¹, e foi o método utilizado neste estudo.

Figura 6 - Gráfico evidenciando a taxa de erro no grupo de validação e no grupo teste, e o momento para interromper o treinamento no método da parada antecipada

Diferente das RNAs, o aprendizado das SVMs é fundamentado na minimização do risco estrutural, um princípio indutivo para aprendizado através de um número limitado de exemplos para treinamento. A idéia básica é escolher, de um grande numero de possíveis modelos, aquele com a complexidade adequada para a tarefa desejada ⁶¹.

Esta técnica busca minimizar o erro com relação ao conjunto de treinamento (risco empírico), juntamente com o erro com relação ao conjunto de teste (risco estrutural) ⁶¹.

Quanto mais ajustada for a superfície de decisão aos dados do conjunto de treinamento, isto é, quanto mais complexo for o hiperplano de decisão dessas funções no espaço de entrada dos dados, maior será o risco estrutural ⁶¹.

Nas SVMs o parâmetro da complexidade auxilia o estabelecimento da relação adequada entre a complexidade do modelo e os erros durante o treinamento ⁶¹. O objetivo a ser alcançado consiste em obter um equilíbrio entre os riscos empírico e estrutural, minimizando o excesso de ajuste (*overfitting*).

2.3.7 Avaliando os resultados

Existem diversas formas de estimar o desempenho de um sistema de aprendizado. A taxa de erro, calculada por meio da equação (3), representa uma das técnicas mais comuns.

$$taxa\ de\ erro = \frac{número\ de\ erros}{número\ de\ casos} \quad (3)$$

É conhecida como taxa de erro aparente de um classificador a taxa de erro calculada utilizando os exemplos de treinamento. Já a taxa de erro

verdadeira reflete a taxa de erro obtida em um grupo grande de casos novos não incluídos no grupo utilizado para o treinamento ⁷⁹.

Para problemas com duas classes, uma maneira de apresentar as estatísticas de um modelo de classificação é por meio de uma tabulação cruzada entre a classe prevista pelo modelo e a classe real dos exemplos, conhecida como tabela de contingência. Quando um exemplo positivo é classificado como positivo ele é denominado verdadeiro positivo. Quando um exemplo negativo é classificado como positivo ele é denominado falso positivo. Uma lógica similar é utilizada para denominar os exemplos classificados como negativos. O percentual de casos da classe positiva corretamente classificados representa a sensibilidade (Se), enquanto que o percentual de casos da classe negativa corretamente classificados representa a especificidade (Es). A acurácia (Ac) representa o percentual de todos os casos adequadamente classificados ⁸⁰. Um teste idealmente deve detectar a maior parte dos portadores de determinada condição (alta sensibilidade), e excluir a maior parte dos que não apresentam a característica estudada (alta especificidade) ⁸¹.

Assumindo que os dois tipos de erros descritos acima possuem igual importância, o desempenho de um classificador pode ser avaliado por meio da equação (3). Em diversas situações porém a distinção entre os tipos de erro é fundamental devido as diferentes implicações associadas a cada um deles.

Uma vez que a taxa de erro aparente não fornece uma boa estimativa da taxa de erro verdadeira, já que não avalia a capacidade de generalização,

outras alternativas devem ser utilizadas para estimar a taxa de erro verdadeira^{79, 82}.

Os métodos treinar-e-testar representam uma forma de estimar a taxa de erro verdadeira de uma RNA ou SVM. Estes métodos consistem em dividir o grupo de exemplos disponíveis em dois grupos mutuamente exclusivos. Um grupo é utilizado para o treinamento e o outro para medir a taxa de erro^{79, 82}.

A qualidade da estimativa da taxa de erro verdadeira por meio da taxa de erro do grupo teste está diretamente relacionada ao número de casos do grupo teste⁸². A Figura 7 evidencia a relação entre a taxa de erro no conjunto teste e a taxa de erro real, de acordo com o número de casos presentes no grupo de teste⁷⁹.

Existem várias formas conhecidas para dividir a amostra em conjuntos de treinamento e teste. No método *holdout* utiliza-se uma divisão fixa de 2/3 dos casos para o treinamento e 1/3 para o teste⁷⁹.

Estimar apropriadamente a taxa de erro para amostras pequenas pode ser uma tarefa difícil. Nesta situação a utilização dos métodos de reamostragem podem representar uma boa opção⁸³. Os métodos de reamostragem envolvem a realização de diversos experimentos treinar-e-testar com diferentes partições da amostra. A média de erro obtida nos diferentes experimentos representa a estimativa da taxa de erro verdadeira⁸².

Figura 7 - Relação entre a taxa de erro no conjunto teste e a taxa de erro real

A validação cruzada representa uma classe entre os métodos de reamostragem. Neste método a amostra é dividida em k partições mutuamente exclusivas. A cada experimento uma partição é utilizada para testar o funcionamento enquanto que as outras partições são utilizadas para o treinamento e validação. A taxa de erro é a média das taxas de erros calculadas para o total de experimentos realizados ⁷⁹.

Independente do método utilizado, uma característica necessária e que sempre deve ser respeitada para estimar corretamente a taxa de erro verdadeira diz respeito a distribuição aleatória dos exemplos entre os grupos utilizados para treinar e testar os classificadores ⁷⁹.

3 Casuística e Metodologia |

O desenvolvimento deste estudo foi composto de 3 etapas distintas. A primeira etapa consistiu na coleta e classificação dos dados. A segunda etapa envolveu o pré-processamento dos dados, para adequá-los à apresentação à RNA e à SVM. Na terceira etapa os dados foram apresentados e os resultados obtidos analisados.

3.1 Aspectos éticos

Antecedendo a sua realização, o projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo – USP (Anexo A), e pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Tecnologia e Ciências – FTC (Anexo B).

3.2 Tipo de estudo e população

Foi realizado um estudo retrospectivo incluindo pacientes atendidos na clínica particular do pesquisador, no período de janeiro de 2004 a janeiro

de 2009. Somente pacientes candidatos à cirurgia refrativa, com diagnóstico ou suspeita de ceratocone, consecutivamente atendidos e submetidos à realização de exame com o Orbscan II™ foram incluídos no estudo. Foram avaliados dados oriundos do prontuário médico e do banco de dados do Orbscan II™ para cada um dos pacientes.

Apenas um olho de cada paciente foi incluído no estudo. Quando ambos os olhos eram elegíveis para o estudo uma escolha aleatória do olho a ser incluído foi realizada. Todos os pacientes procuraram atendimento na referida clínica por demanda espontânea.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam todos os critérios abaixo:

1. Pacientes de ambos os sexos, não usuários de lentes de contato, com idade mínima de 18 anos.
2. Pacientes candidatos à cirurgia refrativa e pacientes com diagnóstico ou suspeita de ceratocone, submetidos à realização de exame com o Orbscan II™ durante o período de janeiro de 2004 a janeiro de 2009.
3. Exame realizado com o Orbscan II™ de qualidade satisfatória (ausência de artefatos palpebrais, exames descentrados, fixação inadequada, ou existência de áreas com ausência de dados).

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam alterações oculares, excetuando aquelas relacionadas com a cirurgia refrativa ou o ceratocone, capazes de provocar alterações nos resultados do exame realizado com o Orbscan II™ (cicatrizes, dellens, distrofias e degenerações corneanas, pterígio, degeneração marginal pelúcida, keratoglobus).

3.5 Dados avaliados

Além do sexo e da idade, 10 atributos obtidos dos exames realizados com o Orbscan II™ foram coletados. A lista dos atributos coletados está disponível na tabela 2.

Tabela 2 - Lista de atributos coletados dos exames realizados com o Orbscan II™

<i>Atributo</i>	<i>Descrição</i>
BFS anterior	Melhor esfera de referência flutuante anterior em uma área de 9 mm de diâmetro
BFS posterior	Melhor esfera de referência flutuante posterior em uma área de 9 mm de diâmetro
Max	Meridiano mais curvo em dioptrias
SimK	Astigmatismo simulado
5Irreg	Índice de irregularidade para área de 5mm
Pico anterior	Pico de elevação anterior
Pico posterior	Pico de elevação posterior
Ponto mais fino	Ponto mais fino da córnea
Poder central	Poder médio em dioptrias da região corneana central
I-S	Diferença em dioptrias da média de pontos localizados na região superior e inferior da córnea

O BFS anterior foi obtido considerando-se a melhor esfera flutuante em uma área de 9 mm de diâmetro, no mapa de elevação anterior. O BFS posterior foi obtido através do mapa de elevação posterior, baseado na melhor esfera flutuante em uma área de 9 mm de diâmetro.

O Max representa a curvatura do meridiano mais curvo em dioptrias, obtida por meio da ceratometria simulada, e o SimK representa o astigmatismo obtido por meio da diferença observada entre o meridiano mais curvo e o mais plano.

O 5Irreg é um índice de irregularidade para a área de 5mm de diâmetro na região central da córnea. Este índice é fornecido diretamente pelo Orbscan II™.

O ponto mais fino representa a menor leitura paquimétrica pontual encontrada em toda a córnea.

O pico anterior e o pico posterior representam o pico de elevação para os mapas de elevação anterior e posterior respectivamente, para o diâmetro de 5mm na região central da córnea.

O poder central foi calculado como a média do poder corneano em dioptrias (D), obtida através dos pontos referentes aos anéis 2, 3 e 4 no mapa topográfico axial-ceratométrico (Figura 8).

O I-S foi obtido por meio da diferença da média de 30 pontos localizados na região superior e inferior da córnea, calculados a partir dos mapas axial-ceratométricos do Orbscan II™. Diferente da descrição original³⁷, uma distancia de 2,5 a 3mm do centro foi utilizada (Figura 7). Esta única modificação em relação à descrição de Rabinowitz et al. (1995)³⁷ foi necessária por conta do formato do disco de Plácido do Orbscan II™.

A revisão dos prontuários envolveu a análise da anamnese e descrição do exame oftálmico.

Figura 8 - Figura esquemática ilustrando as áreas utilizadas para o cálculo do I-S e do Poder central

3.6 Formação dos grupos

Os pacientes incluídos no estudo foram classificados e distribuídos em 6 grupos:

1. Ceratocone
2. Ceratocone forma frustra
3. Suspeita de ceratocone
4. Pós cirurgia refrativa
5. Astigmatismo
6. Normal

3.6.1 Grupo ceratocone

Ceratocone foi definido pela presença de pelo menos um dos critérios abaixo:

1. Presença de alterações biomicroscópicas compatíveis com ceratocone: estrias de Vogt ou anel de Fleischer.
2. Poder central $> 48,7D$.
3. I-S $> 1,9 D$.

3.6.2 Grupo ceratocone forma frustra

Olhos com ceratocone forma frustra foram definidos como olhos contralaterais de portadores de ceratocone que, sem preencher nenhum dos critérios utilizados para a inclusão no grupo ceratocone, apresentavam mapa topográfico tangencial com padrão em gravata borboleta assimétrica ou área localizada de encurvamento.

3.6.3 Grupo suspeita de ceratocone

Foram considerados casos suspeitos aqueles que, não se tratando de olhos contralaterais de pacientes classificados como ceratocone, apresentavam pelo menos um dos critérios abaixo:

1. Poder central $> 47,2D$.
2. I-S $> 1,4 D$.
3. Mapa topográfico tangencial com padrão em gravata borboleta assimétrica ou área localizada de encurvamento, associados a ceratometria máxima igual ou superior a $47 D$.

3.6.4 Grupo pós-cirurgia refrativa

Pacientes submetidos previamente a cirurgia refrativa foram incluídos neste grupo.

3.6.5 Grupo normal e grupo astigmatismo

Foram incluídos nestes grupos os olhos que não preencheram os critérios para inclusão nos grupos anteriormente descritos e não representavam exames de olhos contralaterais de olhos com diagnóstico de ceratocone. Olhos apresentando astigmatismo de até 1,5D foram incluídos no grupo normal, e olhos com astigmatismo superior a 1,5D no grupo astigmatismo.

3.6.6 Pré-processamento dos dados

Um pré-processamento linear foi realizado em todos os 10 atributos utilizados para desenvolver os classificadores. Esta etapa é necessária para evitar diferenças significativas entre as suas magnitudes. Os dados foram normalizados de forma a apresentarem média zero e um desvio padrão de um. Os novos valores das variáveis foram obtidos pelo emprego da seguinte fórmula:

$$x_i^N = \frac{\bar{x}_i^N - \bar{x}_i}{\sigma_i} \quad (4)$$

Onde x_i^n representa o valor normalizado da dado, $\tilde{x}_i^n$ representa o valor original, $\bar{x}_i$ representa o valor médio daquela característica, e σ_i o desvio padrão.

3.6.7 Desenvolvimento da rede neural artificial

Neste estudo foram desenvolvidas e avaliadas apenas RNAs contendo apenas uma camada oculta.

A camada inicial das redes neurais desenvolvidas foi composta por 10 unidades, cada uma correspondente a um dos atributos obtidos através do Orbscan II™. A camada final foi composta por apenas uma unidade, e o seu resultado classificava determinado exame entre exame sem ceratocone e exame compatível com ceratocone.

Para determinar o número ideal de unidades na camada oculta, foi utilizada a acurácia obtida no grupo de validação, variando-se o número de unidades na camada intermediária de duas até 70. Como todo treinamento é influenciado pelo peso inicial das conexões, estes pesos foram gerados seguindo uma distribuição gaussiana simétrica com média igual a zero. Além disso 20 experimentos foram realizados com cada arquitetura. Aquela arquitetura que apresentou maior acurácia média, com o menor número de unidades na camada intermediária foi a escolhida para a realização dos testes.

Para o desenvolvimento da RNA foi utilizado o software NETLAB⁷⁸. Foi utilizada a função de ativação hiperbólica tangente para os neurônios da

camada intermediária, e a função de ativação logística para os neurônios de saída. O gradiente conjugado escalar foi o algoritmo de treinamento utilizado.

Para evitar o *overfitting* foi utilizado um grupo para validação e um parâmetro para regularização dos pesos das conexões (E_w) por meio do procedimento de decaimento de pesos. Este termo (E_w), que é proporcional a soma dos quadrados dos pesos, foi adicionado a função de erro da entropia-cruzada (E_D). A realização deste procedimento estimula o desenvolvimento de redes com conexões com pesos baixos, controlando a complexidade do modelo. A função pode se expressa como:

$$E = E_D + E_W = - \sum_{n=1}^N [t_n \ln y_n + (1 - t_n) \ln(1 - y_n)] + \alpha \frac{1}{2} \sum w^2 \quad (5)$$

A elevação do valor de α tende a evitar o *overfitting*, mas valores excessivamente elevados podem levar a redes incapazes de se adaptar às funções para as quais são treinadas. Todas as arquiteturas testadas foram avaliadas com valores α de : 0 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 ; 0,25 ; 0,35 e 0,45.

A RNA desenvolvida teve como objetivo detectar, entre os todos os padrões disponíveis, aqueles compatíveis ou sugestivos de ceratocone. Foram considerados como padrões compatíveis ou sugestivos de ceratocone aqueles incluídos nos grupos ceratocone, ceratocone forma frustra e suspeita de ceratocone.

Foi adotado a seguinte codificação para a classificação dos exames e avaliação dos resultados fornecidos pela camada de saída, $t=1$ se o conjunto de dados pertencesse aos grupos ceratocone, ceratocone forma frustra ou suspeita de ceratocone, e $t=0$ se pertencesse aos grupos normal, astigmatismo e pós cirurgia refrativa.

A amostra total foi dividida aleatoriamente em grupos de treinamento, validação e teste. Foram utilizados dados de 173 pacientes para treinamento e de 60 pacientes para a validação. A arquitetura com melhor desempenho no grupo de validação foi avaliada com o grupo teste contendo 111 exemplos. Para determinar a melhor arquitetura para a RNA, foi escolhida aquela que alcançou a maior acurácia no grupo utilizado para validação com o menor numero de unidades na camada oculta

Apesar do método *holdout* representar uma estimativa honesta da taxa de erro real, utilizar apenas um subgrupo aleatoriamente escolhido pode fornecer resultados incorretos para grupos pequenos ou médios. Nestas situações múltiplos experimentos envolvendo o treinamento e o teste podem apresentar melhores resultados. Por conta disso a arquitetura previamente escolhida para a RNA também foi treinada e avaliada por meio da técnica de reamostragem da validação cruzada.

Na validação cruzada, os casos foram aleatoriamente divididos em 10 grupos mutuamente exclusivos de tamanhos aproximadamente iguais. Em cada experimento realizado nove grupos eram utilizados para o treinamento e um grupo utilizado para testar o desempenho. O desempenho médio obtido em todos os 10 grupos representou o resultado da validação cruzada.

3.7 Desenvolvimento da SVM

A SVM foi implementada utilizando o algoritmo de Platt, com uma função de base radial no núcleo ⁸⁴. Dois parâmetros foram ajustados experimentalmente para encontrar a melhor configuração, o parâmetro da complexidade (C), e a largura da função gaussiana (σ). Os valores testados para os parâmetros C e σ foram 2^{-5} , 2^{-4} , 2^{-3} , ..., 2^4 , e 1×10^{-8} , 1×10^{-7} , ..., 1×10^1 , respectivamente.

O objetivo da SVM desenvolvida foi similar ao da RNA.

O método do *holdout* e da validação cruzada foram utilizados para selecionar os parâmetros e testar a SVM, de forma similar ao realizado em relação a RNA. No método *holdout* foi utilizado um grupo de treinamento contendo dados de 233 pacientes, e um grupo de teste contendo dados de 111 pacientes.

3.8 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o pacote estatístico SPSS 15-0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Inicialmente as variáveis estudadas foram avaliadas descritivamente. Os dados estudados foram apresentados na forma de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade. Este último foi

preferido em relação ao teste de Kolmogorov-Smirnov por apresentar maior poder, principalmente para amostras pequenas e médias ⁸⁵.

A análise quantitativa do desempenho dos classificadores e dos atributos individuais do Orbscan II™ em diferenciar exames sugestivos ou compatíveis com ceratocone dos demais exames foi calculada através da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A curva ROC representa um método gráfico para avaliação, organização e seleção de sistemas para diagnóstico e/ou predição. Neste gráfico o eixo vertical representa a taxa de verdadeiros-positivos, ou seja, a sensibilidade, e o eixo horizontal representa a taxa de erro falso-positivo (1-especificidade). Seja T uma variável representando o resultado de determinado teste, e t_0 o valor que determina se um indivíduo é classificado como positivo (doente) ou negativo (sadio), a curva ROC representa uma função contínua da sensibilidade versus (1-especificidade), para diversos valores t_0 obtidos dentro do espaço amostral de T , ligados por linhas de reta ⁸⁶.

A área sob a curva ROC é uma medida usual do desempenho de um teste, uma vez que ela representa a probabilidade de um indivíduo portador da doença ter um resultado ao teste diagnóstico maior que aquele não doente ⁸⁷. Um teste que discrimina adequadamente indivíduos doentes e sadios apresenta uma AROC próxima de 1, enquanto que testes incapazes de realizar esta discriminação apresentam resultados próximos de 0,5 ⁸⁶. As comparações das áreas sob as curvas ROC foram feitas pelo método descrito de DeLong et al. (1988) ⁸⁸.

Para facilitar a comparação dos resultados, sensibilidades para especificidades fixas em 75% e 90% foram calculadas para os classificadores e para cada atributo individual do Orbscan II™. Sensibilidades para especificidades fixas são consideradas uma forma alternativa de se comparar testes diagnósticos. As especificidades de 75% e 90% foram arbitrariamente escolhidas por representarem especificidades moderada e alta respectivamente.

O nível de significância adotado para os testes foi de 5%.

4 Resultados |

Um total de 344 pacientes foram incluídos no estudo, 143 pacientes do sexo masculino (41,5%) e 201 do sexo feminino (58,5%).

Dos pacientes que fizeram parte do estudo, 172 foram incluídos no grupo normal, 89 no grupo astigmatismo, 46 no grupo ceratocone, 11 no grupo pós cirurgia refrativa, 10 no grupo ceratocone forma frustra e 16 no grupo suspeita de ceratocone. As características dos pacientes em relação a sexo, idade e olho incluído no estudo, por grupo, estão disponíveis na tabela 3.

Todos os pacientes incluídos no grupo pós cirurgia refrativa representavam pacientes submetidos a cirurgia para correção de erro refracional miópico.

Tabela 3 - Características dos 344 indivíduos avaliados no estudo

	Normal (N=172)	Astig (M=89)	KC (N=46)	PKP (N=11)	FFKC (N=10)	KCS (N=16)
Sexo, n (%)						
Feminino	107 (62%)	49 (55%)	25 (54%)	6 (55%)	6 (60%)	8 (50%)
Masculino	65 (38%)	40 (45%)	21 (46%)	5 (45%)	4 (40%)	8 (50%)
Idade (anos)	39(31; 46)	35 (28; 47)	35(29; 47)	30 (29; 33)	36 (28; 39)	26 (23; 35)
Olho, n (%)						
Direito	87 (51%)	42 (47%)	22 (48%)	5 (45%)	5 (50%)	7 (44%)
Esquerdo	85 (49%)	47 (53%)	24 (52%)	6 (55%)	5 (50%)	9 (56%)

NOTA: Astig, astigmatismo; FFKC, ceratocone forma frustra; KC, ceratocone; KCS, suspeita de ceratocone; PKP, pós-cirurgia refrativa. Valores do parâmetro idade se referem a mediana, 1º quartil e 3º quartil.

A tabela 4 apresenta a média e desvio padrão dos 10 atributos obtidos através do Orbscan II™.

Tabela 4 - Valores médios e desvios padrão dos 10 parâmetros utilizados para desenvolver a RNA e a SVM

	Normal (n=172)	Astigmatismo (n=89)	Ceratocone (n=46)	Ceratocone forma frustra (n=10)	Suspeita de Ceratocone (n=16)	Pós- cirurgia refrativa (n=11)
ABFS	43.1 ± 1.4	42.9±1.3	45.0±2.0	44.3±1.5	45.1±0.7	41.6±0.9
PBFS	52.2±1.6	52.2±1.8	55.4±3.3	54.3±1.9	55.2±1.1	52.5±1.1
SimK	-0,9±0.4	-2.3±0.6	-3.7±2.6	-2.1±0.8	-1.6±0.4	-0.8±0.4
5lreg	1.4±0.4	1.6±0.5	5.1±2.5	3.1±2.4	2.3±0.6	2.5±0.8
Max	44.6±1.3	45.2±1.5	49.9±4.5	45.8±1.8	47.9±0.2	40.3±1.7
AP	0.01±0.003	0.01±0.004	0.04±0.02	0.02±0.006	0.001±0.01	0.01±0.005
PP	0.02±0.01	0.02±0.008	0.07±0.04	0.03±0.01	0.02±0.004	0.02±0.01
TP	539±35	533±32	433±97	510±49	524±39	479±54
I-S	0.6±0.3	0.5±0.2	4.4±1.7	1.0±0.2	0.8±0.4	0.4±0.2
Poder	44.4±1.3	44.3±1.3	48.3±3.4	45.7±2.5	47.3±0.2	39.7±1.7

NOTA: ABFS, melhor esfera anterior; AP, elevação anterior máxima; I-S, assimetria inferior-superior; Max, ceratometria simulada máxima; PBFS, melhor esfera posterior; PP, elevação posterior máxima; Poder, poder da área central da córnea em dioptrias; SimK, astigmatismo simulado; TP, ponto mais fino; 5lreg, irregularidade na área de 5mm.

O gráfico 1 apresenta a acurácia obtida em cada RNA testada, variando-se o parâmetro de regularização e o numero de unidades na camada oculta.

Para a RNA o melhor desempenho foi alcançado com um parâmetro de regularização de 0,1 e 64 unidades na camada intermediária. Para a SVM o uso de um parâmetro C de 0,5 e um σ de 1×10^{-6} alcançaram os melhores resultados.

Gráfico 1 - Efeito da variação do número de unidades na camada oculta e do parâmetro de regularização no desempenho da RNA

Os valores da sensibilidade, especificidade e a acurácia da RNA e os da SVM, obtidos por meio do método *holdout* e da validação cruzada, encontram-se na tabela 5.

Foi realizada uma análise com a utilização de curvas ROC para os desempenhos dos classificadores no método *holdout*, e para cada um dos atributos individuais utilizados para o treinamento dos sistemas. Estes dados, assim como as sensibilidades para especificidades fixas de 75% e 90%, encontram-se disponíveis na tabela 6.

Tabela 5 - Sensibilidade, especificidade e a acurácia dos classificadores obtidos com o emprego do método *holdout* e da validação cruzada

	Sensibilidade	DP	Especificidade	DP	Acurácia	DP
RNA¹	100		98,9		99,0	
SVM¹	100		97,8		98,1	
RNA²	100	0,1	99,1	3	99,7	0,6
SVM²	100	0,1	97,9	5	99,3	0,9

NOTA: DP, desvio padrão; RNA, rede neural artificial; SVM, máquina de vetor de suporte.

¹ Método *holdout*.

² Método da validação cruzada.

Os parâmetros individuais com maiores AROCs foram o I-S(0,97), o pico de elevação anterior (0,94), o 5lrreg(0,93) e o pico de elevação posterior (0,90).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a performance dos dois classificadores utilizados (SVM e RNA). As curvas ROC obtidas

para os dois classificadores são mostradas no Gráfico 2. A AROC da RNA (0,99) e da SVM (0,99) foram maiores do que as áreas sob as curvas ROC de todos os atributos individuais utilizados neste estudo ($p < 0,05$).

Tabela 6 - Áreas sob as curvas ROC e sensibilidades para especificidades definidas para a detecção dos padrões compatíveis com ceratocone

Método	AROC	SE	Sensibilidade para Especificidade de 75% (%)	Sensibilidade para Especificidade de 90% (%)
RNA	0,99*	0,002	100	100
SVM	0,99*	0,002	100	100
I-S	0,97	0,010	96	89
AP	0,94	0,016	89	85
5lrreg	0,93	0,018	89	81
PP	0,90	0,024	76	83
Poder	0,84	0,035	75	69
Max	0,83	0,036	76	76
PBSF	0,79	0,039	71	53
ABSF	0,77	0,038	66	50
TP	0,72	0,034	74	57
SimK	0,71	0,032	66	42

NOTA: ABFS, melhor esfera anterior; AP, elevação anterior máxima; AROC, área sob a curva ROC; I-S, assimetria inferior-superior; Max, ceratometria simulada máxima; PBSF, melhor esfera posterior; PP, elevação posterior máxima; Poder, poder da área central da córnea em dioptrias; RNA, rede neural artificial; SimK, astigmatismo simulado; SVM, máquina de vetor de suporte; TP, ponto mais fino; 5lrreg, irregularidade na área de 5mm.

* diferença para os outros atributos estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

NOTA: RNA, rede neural artificial; SVM, máquina de vetor de suporte.

Gráfico 2 - Curvas ROC dos classificadores testados através do método holdout

5 Discussão |

Os sistemas de apoio a decisão na área médica representam um campo em grande evolução, e a utilização de métodos baseados no aprendizado de máquina para estas tarefas tem sido alvo de crescente interesse ^{89, 90}. Além das vantagens destes métodos, a disponibilidade de bancos de dados associado a experiência acumulada nas últimas décadas tem auxiliado o desenvolvimento de novas aplicações ⁸⁹.

Alguns aspectos podem servir para identificar situações favoráveis a utilização de RNAs ou SVMs na área médica: 1) resultado final a ser previsto influenciado por vários fatores, 2) a necessidade de resultados aplicáveis a indivíduos, e não a populações, 3) o fato de outros modelos matemáticos apresentarem limitações e 4) a necessidade de construir um resultado único, composto de múltiplos testes ou índices ⁸⁹. Todos estes aspectos podem ser aplicados ao problema abordado neste estudo, evidenciando um cenário favorável para a utilização dos métodos propostos.

Trata-se de uma situação conhecida o fato de que, em suas formas iniciais, o ceratocone não apresenta nenhum tipo de sinal biomicroscópico³¹. Para detectar estes casos a avaliação corneana computadorizada é essencial ¹⁸.

Apesar dos mapas topográficos corneanos fornecerem informações importantes sobre a superfície corneana, a interpretação destes exames é em grande parte subjetiva, representando muitas vezes uma tarefa de difícil execução para o oftalmologista não habituado. Esta dificuldade decorre principalmente da diversidade de formas e padrões nos quais o ceratocone pode se apresentar ³⁷.

Por conta das dificuldades envolvidas na identificação precoce do ceratocone, métodos objetivos de avaliação, ou a capacidade de detectar automaticamente padrões topográficos compatíveis com ceratocone, representam ferramentas úteis para auxílio na prática clínica ². Conseqüentemente inúmeros métodos numéricos e quantitativos, calculados a partir de mapas topográficos da superfície anterior da córnea ^{3, 18, 37} ou de exames realizados com o Orbscan II™ ^{5, 14, 16}, já foram propostos.

Apesar de existirem diversos estudos abordando o uso de redes de aprendizado supervisionado na Oftalmologia ⁹¹⁻⁹⁹, e apesar da capacidade destas redes em detectar ceratocone já ter sido demonstrada em estudos prévios ^{2, 9, 10, 12, 13} (Tabela 7), não existem atualmente muitas as publicações nesta área específica ^{2, 3, 9-11, 13}. Outro aspecto que deve ser ressaltado é que todos estes estudos concentraram-se no uso das RNAs, não havendo até o momento descrição do uso de SVMs para a detecção do ceratocone.

Maeda et al. (1995) ¹⁰ publicaram a primeira experiência avaliando o uso de RNAs na detecção do ceratocone. Neste estudo 11 índices obtidos com emprego da VCC foram utilizados para classificar os exames em uma de sete possíveis categorias, incluindo três categorias relativas ao

ceratocone: leve, moderado e avançado, que foram definidas subjetivamente pelos autores. Uma sensibilidade variando de 44 a 92% foi obtida na detecção do ceratocone para as três classes definidas subjetivamente pelos autores.

Smolek e Klyce (1997)⁹ também descreveram o uso de RNAs na detecção do ceratocone ou suspeita de ceratocone, comparando o resultado obtido com outras estratégias disponíveis. Utilizando 10 índices obtidos através da VCC duas RNAs foram construídas. Uma com o objetivo de detectar a presença de ceratocone ou suspeita de ceratocone, e outra com o objetivo de classificar estes casos de acordo com a gravidade da doença. A definição de ceratocone e casos suspeitos baseou-se no diagnóstico contido no prontuário médico e em critérios subjetivos definidos pelos autores. Neste estudo a RNA apresentou desempenho superior aos outros métodos na detecção do ceratocone e da suspeita de ceratocone, tendo alcançado uma acurácia de 100%.

Accardo e Pensiero (2003)² também descreveram o uso de RNAs para a detecção do ceratocone, porém objetivando a detecção precoce do ceratocone. Neste estudo apenas casos de ceratocone classificados como iniciais foram incluídos. Além de objetivar a detecção de casos precoces, duas diferenças podem ser destacadas em relação às publicações anteriores. A primeira diz respeito aos critérios utilizados para definir ceratocone: a progressão da ceratometria nos últimos 2 anos de acompanhamento. A segunda refere-se ao desenvolvimento de RNAs com a utilização de informações de ambos os olhos de cada paciente.

Carvalho (2005)¹² e Carvalho e Barbosa (2008)¹³, estudaram o uso de redes neurais com coeficientes de Zernike, obtidos a partir de mapas de elevação videoceratográficos.

Klyce et al.(2005) descreveram um sistema para detecção automática de ceratocone e procedimentos refrativos, com o uso de RNAs e da VCC ¹¹.

Os resultados em termo de sensibilidade e especificidade alcançados pelos estudos prévios envolvendo RNAs encontram-se resumidos na tabela 7. Apesar dos resultado similares, as diferenças metodológicas impedem a comparação dos resultados obtidos neste estudo com aqueles dos estudos prévios.

Tabela 7 - Desempenho obtido em publicações anteriores envolvendo o uso de redes neurais para a detecção do ceratocone

Estudo	n	Desenho	Desempenho	Fonte de dados
Smolek e Klyce (1997) ⁹	300	RP	Sensibilidade - 100% Especificidade - 100%	VCC
Maeda et al.(1995) ¹⁰	183	RP	Sensibilidade - 44 a 92% Especificidade - 92 a 97%	VCC
Carvalho (2005) ¹²	80	RP	Sensibilidade - 78% Especificidade - 94%	VCC
Souza et al. (2008) ¹⁰⁰	98	RP	Sensibilidade - 83% Especificidade - 100%	Orbscan II™
Accardo e Pensiero (2002) ²	330	RP	Sensibilidade - 94,1% Especificidade - 97,6%	VCC

NOTA: n, tamanho da amostra; RP, retrospectivo; VCT, videoceratografia corneana computadorizada

Diferente de publicações anteriores ^{2, 9, 10, 12}, e aprofundando um estudo preliminar ¹⁰⁰, foram utilizados dados obtidos por meio do Orbscan II™ no lugar da topografia corneana convencional. Além de informações relativas a superfície anterior da córnea, o Orbscan II™ fornece outras informações úteis para a detecção de ceratocone, como a paquimetria espacial e os mapas de elevação anterior e posterior ^{5, 14-16, 101, 102}.

Os classificadores testados mostraram-se efetivos na detecção do ceratocone. Os desempenhos similares obtidos com o método *holdout* e o método da validação cruzada reforçam os resultados obtidos.

Ainda que parâmetros individuais como o 5lrreg, o I-S, e os picos de elevação anterior e posterior tenham alcançado um bom desempenho, os resultados obtidos neste estudo indicam que a utilização de classificadores baseados em SVMs e RNAs, treinados com múltiplos atributos, estão associados a melhores resultados do que aqueles obtidos com os atributos individuais. Este fato está de acordo com publicações prévias, que recomendam o uso associado de diferentes atributos mensurados pelo Orbscan II™ para aumentar a habilidade para detectar o ceratocone ¹⁰².

O astigmatismo simulado mostrou a pior performance entre os parâmetros individuais. Este mesmo comportamento também foi descrito por Smolek e Klyce (1997) ⁹, e pode ser explicado pelos valores mais elevados deste atributo nos pacientes incluídos no grupo Astigmatismo, principalmente quando comparados com os valores observados nos grupos Suspeita de ceratocone e Ceratocone forma frustra.

O Orbscan II™ pode fornecer inúmeras informações potencialmente úteis na identificação do ceratocone e casos suspeitos¹⁷. Entretanto, trata-se de uma situação conhecida o fato de que, quanto mais informações são utilizadas para alimentar uma rede de aprendizado supervisionado, mais exemplos são necessários para realizar o treinamento de forma adequada. Com o objetivo de minimizar esta situação, conhecida como maldição da dimensionalidade¹⁰³, restringiu-se o uso de dados fornecidos pelo Orbscan II™ àqueles com utilidade demonstrada na detecção do ceratocone^{5, 15, 16, 37, 101, 102, 9}, buscando evitar-se o uso de dados com informações redundantes¹⁰².

Não é possível saber antecipadamente qual arquitetura, atributos ou parâmetros são os mais adequados para a resolução de determinado problema. Por conta disso alguma forma de seleção do modelo a ser utilizado sempre precisa ser feita. Neste estudo a seleção foi realizada experimentalmente. Entretanto, uma vez que é impossível testar todas as combinações possíveis, qualquer modelo pode representar um resultado sub-ótimo apenas¹⁰⁴.

Vale a pena ressaltar que, além do aumento do tamanho da amostra, a utilização de atributos úteis na identificação do ceratocone e não testados neste estudo, como a variação ou progressão da espessura corneana¹⁰⁵, podem estar associados a um melhor desempenho dos classificadores.

Buscou-se com os critérios de inclusão utilizados, estudar uma amostra para a qual a capacidade de detectar automaticamente o ceratocone tivesse relevância¹⁰⁶.

O critério utilizado para avaliar os resultados obtidos está diretamente implicado com o desempenho dos classificadores. Como este estudo objetivou estudar a capacidade de distinguir uma classe específica de um grupo de padrões, apenas a capacidade de discriminação foi avaliada para mensurar a performance de cada modelo ¹⁰⁷.

É importante destacar que o desempenho de um classificador sempre é influenciado pela qualidade dos dados utilizados para desenvolver o modelo. Por conta disso é necessário observar que a maior imprecisão referente a triangulação dos pontos das superfícies internas do olho ¹⁷ pode influenciar o desempenho dos classificadores testados.

A despeito do uso de diferentes grupos de pacientes para o treinamento e o teste dos sistemas, os resultados obtidos neste estudo podem ser excessivamente otimistas, uma vez que todos os pacientes incluídos refletem as características relativamente homogêneas da população atendida na instituição na qual o estudo foi realizado.

Uma vez que estudos prévios se concentraram nas RNAs, alguns aspectos motivaram o uso de SVMs. Diferente das RNAs que tendem a encontrar soluções parciais para determinado problema, as SVMs encontram sempre uma solução única e global. Além disso, as SVMs requerem um menor numero de exemplos durante o treinamento⁶⁹.

Diversos estudos que visam o desenvolvimento de métodos quantitativos para a detecção do ceratocone excluem os casos considerados suspeitos ^{2, 10, 12, 42}. Uma justificativa para este fato está relacionada com a

impossibilidade de estabelecer critérios precisos para avaliar os resultados, uma vez que não existem definições claras para estes casos.

Neste estudo optou-se pela inclusão dos casos suspeitos de ceratocone, apesar da inexistência de definições claras e universais para estes casos ⁴. Esta conduta foi adotada pois a identificação de casos suspeitos entre candidatos a cirurgia refrativa representa uma característica desejável em um sistema para classificação automática.

Apesar dos métodos estudados representarem ferramentas extremamente poderosas, uma crítica que comumente se faz à sua utilização diz respeito à incapacidade para fornecer explicações coerentes sobre os resultados apresentados. Diferindo de sistemas baseados em regras pré-definidas, que podem listar uma cadeia de regras ligando a observação ao resultado final, as RNAs e as SVMs fornecem apenas como resultados intermediários valores numéricos de difícil compreensão ¹⁰⁸. Como normalmente médicos não aceitam agir de acordo com as recomendações de um sistema informatizado sem entender o encadeamento lógico de fatos que levou até aquela recomendação ¹⁰⁹, há sempre alguma dificuldade na aceitação dos resultados fornecidos pelas redes de aprendizado por parte de profissionais da área médica ¹⁰⁹.

A habilidade para detectar automaticamente padrões compatíveis com ceratocone representa uma importante ferramenta na prática clínica, especialmente se a detecção inclui casos precoces. Os classificadores testados neste estudo mostraram um bom desempenho, apesar da inclusão de formas frustras e quadros suspeitos de ceratocone.

Uma boa ferramenta para detecção automática do ceratocone deve identificar o maior número de casos minimizando o número de falsos positivos. De uma forma geral os resultados deste estudo sugerem que a utilização de RNAs ou SVMs, treinadas com uso de dados obtidos por meio do Orbscan II™, podem ser úteis na detecção de ceratocone.

6 Conclusões |

Foram desenvolvidos dois classificadores, utilizando uma rede neural artificial (RNA) e uma máquina de vetor de suporte (SVM), para a detecção de padrões compatíveis com ceratocone por meio da análise de exames realizados com o Orbscan II™. Dentro das condições deste estudo, concluiu-se que:

1. Ambos os classificadores alcançaram um bom desempenho na detecção de padrões compatíveis com ceratocone, com áreas sob as curvas ROC de 0,99. Não houve diferença estatística entre os seus desempenhos.
2. O desempenho dos classificadores foi superior ao de todos os atributos individuais obtidos do Orbscan II™.
3. Os resultados deste estudo sugerem que redes neurais artificiais e máquinas de vetor de suporte podem representar técnicas úteis para a detecção de ceratocone em exames realizados com o Orbscan II.

7 Anexos |

ANEXO 1 - Carta de aprovação do estudo pela Comissão de Ética em Pesquisas da Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador-BA.

CEP/PARECER – 0176-2007

Salvador, 18 de dezembro de 2007.

Assunto: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa /FTC
Registro: 200
Referência: 1º Parecer

Ilmo. Prof. Murilo Barreto Souza
Pesquisador Responsável
FTC- Salvador

Prezado Professor:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Mantenedora de Educação Superior da Bahia, no uso de suas atribuições, que confere o seu Regimento, aprovou o Projeto de Pesquisa: Classificação de exames realizados com o Orbscan utilizando rede neural artificial, bem como, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estando os mesmos de acordo com a Resolução 196/96 do CNS.

Atenciosamente,

Marlene Alves
Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa

Avenida Luis Viana Filho, 5812, Módulo 4, nível 2 – Paralela, Salvador/BA – CEP: 41.741-590
Fone: (71) 3281-8214 / 8212 Fax: (71) 3281-8213 – E-mail: ftc@fundacaofc.org.br / www.fundacaofc.org.br

ANEXO 2 - Carta de aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/07/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0501/08**, intitulado: **"CLASSIFICAÇÃO DE EXAMES REALIZADOS COM O ORBSCAN II UTILIZANDO REDE NEURAL ARTIFICIAL."** apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF.DR. MILTON RUIZ ALVES**

Pesquisador (a) Executante: **MURILO BARRETO SOUZA**

CAPPesq, 21 de Julho de 2008

PROF. DR. CLAUDIO LEONE

Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

8 Referências |

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984 Jan-Feb;28(4):293-322.
2. Accardo PA, Pensiero S. Neural network-based system for early keratoconus detection from corneal topography. *J Biomed Inform*. 2002 Jun;35(3):151-9.
3. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 May;35(6):2749-57.
4. Belin MW, Khachikian SS. Keratoconus: it is hard to define, but. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):500-3.
5. Fam HB, Lim KL. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Aug;32(8):1281-7.
6. Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2003 Feb;110(2):267-75.
7. Tabbara KF, Kotb AA. Risk factors for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1618-22.
8. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan-Feb;42(4):297-319.
9. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Oct;38(11):2290-9.

10. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Neural network classification of corneal topography. Preliminary demonstration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Jun;36(7):1327-35.
11. Klyce SD, Karon MD, Smolek MK. Screening patients with the corneal navigator. *J Refract Surg*. 2005 Sep-Oct;21(5 Suppl):S617-22.
12. Carvalho LA. Preliminary results of neural networks and zernike polynomials for classification of videokeratography maps. *Optom Vis Sci*. 2005 Feb;82(2):151-8.
13. Carvalho LAV, Barbosa MS. Neural networks and statistical analysis for classification of corneal videokeratography maps based on Zernike coefficients: a quantitative comparison. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 May-Jun;71(3):337-41.
14. Tanabe T, Oshika T, Tomidokoro A, Amano S, Tanaka S, Kuroda T, et al. Standardized color-coded scales for anterior and posterior elevation maps of scanning slit corneal topography. *Ophthalmology*. 2002 Jul;109(7):1298-302.
15. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1642-6.
16. Pflugfelder SC, Liu Z, Feuer W, Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology*. 2002 Dec;109(12):2336-41.
17. Cairns G, McGhee CN. Orbscan computerized topography: attributes, applications, and limitations. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):205-20.
18. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Oct;25(10):1327-35.
19. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol*. 1995 Jul;113(7):870-4.

20. McGhee CN, Altaie R. Assessing computerized tomography and higher-order aberration in the diagnosis of manifest and subclinical keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 Dec;36(9):807-9.
21. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009 Jul;25(7):604-10.
22. Arntz A, Duran JA, Pijoan JL. [Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003 Dec;78(12):659-64.
23. Bühren J, Kuhne C, Kohnen T. [Wavefront analysis for the diagnosis of subclinical keratoconus]. *Ophthalmologe*. 2006 Sep;103(9):783-90.
24. Ertan A, Kamburoglu G, Colin J. Location of steepest corneal area of cone in keratoconus stratified by age using Pentacam. *J Refract Surg*. 2009 Nov;25(11):1012-6.
25. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1992 Oct;110(10):1413-4.
26. McDermott ML, Holladay J, Liu D, Puklin JE, Shin DH, Cowden JW. Corneal topography in Ehlers-Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Sep;24(9):1212-5.
27. Hyams SW, Kar H, Neumann E. Blue sclerae and keratoglobus. Ocular signs of a systemic connective tissue disorder. *Br J Ophthalmol*. 1969 Jan;53(1):53-8.
28. Stoiber J, Muss WH, Ruckhofer J, Thaller-Antlanger H, Alzner E, Grabner G. Recurrent keratoconus in a patient with Leber congenital amaurosis. *Cornea*. 2000 May;19(3):395-8.
29. Barreto J, Jr., Netto MV, Santo RM, Jose NK, Bechara SJ. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Feb;143(2):250-4.
30. Colin J, Simonpoli S. [Keratoconus: current surgical options]. *J Fr Ophtalmol*. 2005 Feb;28(2):205-17.

31. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea*. 1996 Mar;15(2):139-46.
32. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB. *The Cornea*. 2 ed. Butterworth-Heinemann, editor1998.
33. Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jul;93(7):845-7.
34. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Sep;35(9):1597-603.
35. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1990 Mar;108(3):365-71.
36. Dingeldein SA, Klyce SD. The topography of normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1989 Apr;107(4):512-8.
37. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg*. 1995 Sep-Oct;11(5):371-9.
38. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg*. 1989 Nov-Dec;5(6):400-8.
39. Chastang PJ, Borderie VM, Carvajal-Gonzalez S, Rostene W, Laroche L. Automated keratoconus detection using the EyeSys videokeratoscope. *J Cataract Refract Surg*. 2000 May;26(5):675-83.
40. Auffarth GU, Borkensein AF, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP. [Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics]. *Ophthalmologe*. 2008 Sep;105(9):810-7.
41. de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1534-9.

42. Ambrosio R, Jr., Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Nov;32(11):1851-9.
43. Holladay JT. Keratoconus detection using corneal topography. *J Refract Surg*. 2009 Oct;25(10 Suppl):S958-62.
44. Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Jul;18(4):284-9.
45. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010 Feb;26(2):145-52.
46. Duke-Elder S. The history of ophthalmic optics. In: Duke Elder S, editor. *Ophthalmic Optics and Refraction*. London: Henry Kimpton; 1970. p. 3-21.
47. McGhee N, Weed K. Computerized videokeratography in clinical practice. In: McGhee N, Taylor H, DGarty D, Trokel S, editors. *Excimer Lasers in Ophthalmology*. London: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 97-126.
48. Jay V. The extraordinary career of Dr Purkinje. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 May;124(5):662-3.
49. Levine JR. The true inventors of the keratoscope and photokeratoscope. *Br J Hist Sci*. 1965;2(8):324-42.
50. Carvalho L, Castro J, Chamon W, Schor P. O perfil corneano. In: Alves MR, Chamon W, Nose W, editors. *Cirurgia Refrativa*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p. 21-50.
51. Souza MB, Medeiros FW, Alves MR. Conceitos em tomografia do segmento anterior. In: Netto M, Ambrosio R, Jr., Schor P, Chalita R, Chamon W, editors. *Wavefront, topografia e tomografia da córnea e segmento anterior*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006. p. 103-8.

52. Arce C, Francesconi C. Características do Orbscan (Bausch & Lomb). In: Netto M, Ambrosio R, Jr., Schor P, Chalita R, Chamon W, editors. Wavefront, topografia e tomografia da córnea e segmento anterior. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006. p. 123-39.
53. Bausch L. Orbscan II, Orbscan IIZ, Operator's manual, Version 3.12. Salt Lake City: Bausch & Lomb; 2002.
54. Naufal SC, Hess JS, Friedlander MH, Granet NS. Rasterstereography-based classification of normal corneas. J Cataract Refract Surg. 1997 Mar;23(2):222-30.
55. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. Br J Ophthalmol. 1999 Jul;83(7):774-8.
56. Touzeau O, Allouch C, Borderie V, Ameline B, Chastang P, Bouzegaou F, et al. [Precision and reliability of Orbscan and ultrasonic pachymetry]. J Fr Ophtalmol. 2001 Nov;24(9):912-21.
57. Yaylali V, Kaufman SC, Thompson HW. Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. J Cataract Refract Surg. 1997 Nov;23(9):1345-50.
58. Boscia F, La Tegola MG, Alessio G, Sborgia C. Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze. J Cataract Refract Surg. 2002 Feb;28(2):253-8.
59. Gherghel D, Hosking SL, Mantry S, Banerjee S, Naroo SA, Shah S. Corneal pachymetry in normal and keratoconic eyes: Orbscan II versus ultrasound. J Cataract Refract Surg. 2004 Jun;30(6):1272-7.
60. Reed RD, Marks RJ. Neural Smithing: supervised learning in feedforward artificial neural networks. Cambridge: The MIT Press; 1999.
61. Haykin SS. Neural networks : a comprehensive foundation. 2nd ed. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall; 1999.

-
62. Gurney K. An introduction to neural networks. London: UCL Press; 1997.
 63. Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, Del Campo F, Zamarron C, Lopez M. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Comput Methods Programs Biomed.* 2008 Oct;92(1):79-89.
 64. Ambrosio PE. Redes neurais auto-organizáveis na caracterização de lesões intersticiais de pulmão em radiografia de tórax. Ribeirão Preto: USP; 2007.
 65. Bose NK, Liang P. Neural network fundamentals with graphs, algorithms, and applications. New York: McGraw-Hill; 1996.
 66. Dohnal V, Kuca K, Jun D. What are artificial neural networks and what they can do? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005 Dec;149(2):221-4.
 67. Sontag ED. Feedback stabilization using two-hidden-layer nets. *IEEE Trans Neural Netw.* 1992;3(6):981-90.
 68. Santos JMF. Data classification with neural networks and entropic criteria. Porto: Engineering University of Porto; 2007.
 69. Haykin SS. Neural networks and learning machines. 3rd ed. New York: Prentice Hall; 2009.
 70. Lorena A, Carvalho A. Uma introdução as Support Vector Machines. *Revista de Informática Teórica e Aplicada.* 2007;14(2):24.
 71. Wang L. Support vector machines: theory and applications. Berlin: Springer; 2005.
 72. Witten IH, Frank E. Data mining : practical machine learning tools and techniques. 2nd ed. Amsterdam ; Boston, MA: Morgan Kaufman; 2005.
 73. Bowd C, Goldbaum MH. Machine learning classifiers in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008 Jun;85(6):396-405.

-
74. Bowd C, Medeiros FA, Zhang Z, Zangwill LM, Hao J, Lee TW, et al. Relevance vector machine and support vector machine classifier analysis of scanning laser polarimetry retinal nerve fiber layer measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Apr;46(4):1322-9.
 75. Garcia M, Sanchez CI, Lopez MI, Abasolo D, Hornero R. Neural network based detection of hard exudates in retinal images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2009 Jan;93(1):9-19.
 76. Aggarwal R, Song Y. Artificial neural networks in power systems. Part 2 : types of artificial neural networks. *Power Eng J*. 1998;12(1):41-7.
 77. Moller MF. A scaled conjugate gradient algorithm for fast supervised learning. *Neural Networks*. 1993(6):525-33.
 78. Nabney YT. *Netlab:algorithms for pattern recognition*. 4 ed. London: Springer; 2004.
 79. Batista GEAPA. *Um ambiente de avaliação de algoritmos de aprendizado de máquina utilizando exemplos*. São Carlos: Universidade de São Paulo; 1997.
 80. Prati R, Batista GEAPA, Monard M. Evaluating Classifiers Using ROC Curves. *IEEE América Latina*. 2008;6:215-22.
 81. Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ*. 1997 Aug 30;315(7107):540-3.
 82. Weiss SM, Kulikowski CA. *Computer systems that learn : classification and prediction methods from statistics, neural nets, machine learning, and expert systems*. San Mateo, Calif.: M. Kaufmann Publishers; 1991.
 83. Sahiner B, Chan HP, Hadjiiski L. Classifier performance estimation under the constraint of a finite sample size: resampling schemes applied to neural network classifiers. *Neural Netw*. 2008 Mar-Apr;21(2-3):476-83.
 84. Platt J. Fast training of support vector machines using sequential minimal optimization. In: Scholkopf C, Burges C, Smola A, editors. *Advances in kernel methods: Support vector learning*. Cambridge: MIT Press; 1998.

85. Peat JK, Barton B. Medical statistics : a guide to data analysis and critical appraisal. 1st ed. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2005.
86. Martinez E, Louzada F, Pereira B. A curva ROC para testes diagnósticos. Cadernos Saúde Coletiva. 2003;11(1):7-31.
87. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ. 1994 Jul 16;309(6948):188.
88. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988 Sep;44(3):837-45.
89. Dayhoff JE, DeLeo JM. Artificial neural networks: opening the black box. Cancer. 2001 Apr 15;91(8 Suppl):1615-35.
90. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. Ann R Coll Surg Engl. 2004 Sep;86(5):334-8.
91. Bengtsson B, Bizios D, Heijl A. Effects of input data on the performance of a neural network in distinguishing normal and glaucomatous visual fields. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Oct;46(10):3730-6.
92. Bizios D, Heijl A, Bengtsson B. Trained artificial neural network for glaucoma diagnosis using visual field data: a comparison with conventional algorithms. J Glaucoma. 2007 Jan;16(1):20-8.
93. Chandna A, Fisher AC, Cunningham I, Stone D, Mitchell M. Pattern recognition of vertical strabismus using an artificial neural network (StrabNet). Strabismus. 2009 Oct-Dec;17(4):131-8.
94. Gardner GG, Keating D, Williamson TH, Elliott AT. Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool. Br J Ophthalmol. 1996 Nov;80(11):940-4.
95. Henson DB, Spenceley SE, Bull DR. Artificial neural network analysis of noisy visual field data in glaucoma. Artif Intell Med. 1997 Jun;10(2):99-113.

96. Levin LA, Rizzo JF, 3rd, Lessell S. Neural network differentiation of optic neuritis and anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 1996 Sep;80(9):835-9.
97. Saini JS, Jain AK, Kumar S, Vikal S, Pankaj S, Singh S. Neural network approach to classify infective keratitis. *Curr Eye Res*. 2003 Aug;27(2):111-6.
98. Salvi M, Dazzi D, Pellistri I, Neri F, Wall JR. Classification and prediction of the progression of thyroid-associated ophthalmopathy by an artificial neural network. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1703-8.
99. Yang SH, Van Gelder RN, Pepose JS. Neural network computer program to determine photorefractive keratectomy nomograms. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Jul;24(7):917-24.
100. Souza MB, Medeiros FW, Souza DB, Alves MR. [Detection of keratoconus based on a neural network with Orbscan]. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):65-8.
101. Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DT. Evaluation of keratoconus in Asians: role of Orbscan II and Tomey TMS-2 corneal topography. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):390-400.
102. Sonmez B, Doan MP, Hamilton DR. Identification of scanning slit-beam topographic parameters important in distinguishing normal from keratoconic corneal morphologic features. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):401-8.
103. Bellman R. *Adaptive Control Processes: a Guided Tour*. First ed. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 1961.
104. Hsu C, Chang C, Lin C. A practical guide to support vector classification 2010: Available from: <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin>.
105. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Nov;51(11):5546-55

106. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999 Sep 15;282(11):1061-6.
107. Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *J Biomed Inform*. 2002 Oct-Dec;35(5-6):352-9.
108. Kahn CE, Jr. Artificial intelligence in radiology: decision support systems. *Radiographics*. 1994 Jul;14(4):849-61.
109. Teach RL, Shortliffe EH. An analysis of physician attitudes regarding computer-based clinical consultation systems. *Comput Biomed Res*. 1981 Dec;14(6):542-58.