**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

LUCAS ORLANDI DE OLIVEIRA

Detecção do tempo de quebra do filme lacrimal por meio
do processamento de imagens de videoceratoscopia

São Carlos
2020

LUCAS ORLANDI DE OLIVEIRA

Detecção do tempo de quebra do filme lacrimal por meio do
processamento de imagens de videoceratoscopia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Física do Instituto de Física de
São Carlos da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada

Orientador: Prof. Dr. Jarbas Caiado de Castro Neto

Versão Corrigida

(Versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)

São Carlos
2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL
DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELE-
TRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A
FONTE.

Ficha catalográfica revisada pelo Serviço de Biblioteca e Informação do IFSC,
com os dados fornecidos pelo autor

Oliveira, Lucas Orlandi de

Detecção do tempo de quebra do filme lacrimal por
meio do processamento de imagens de videoceratoscopia /
Lucas Orlandi de Oliveira. ; orientador Jarbas Caiado de
Castro Neto - versão corrigida - São Carlos, 2020.

78 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em
Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos,
Universidade de São Paulo, 2020.

1. Filme lacrimal. 2. Método não-invasivo.
3. Imagens de videoceratoscopia. 4. Tempo de quebra
do filme lacrimal. I. Castro Neto, Jarbas Caiado de,
orient.
II. Título.

*À Hope e ao Marvin, meus cachorros
pelo amor incondicional, que só eles oferecem;
ao meu sobrinho, Pedro, com muito amor.*

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é a materialização de um sonho, e só se tornou real devido ao apoio de tantas pessoas que, de alguma forma, têm participação nesta conquista!

Início agradecendo ao meu orientador, Prof. Dr. Jarbas C. de Castro Neto, pela excelente orientação ao longo desses anos, não só pela forma como foi conduzida, mas pela confiança e amizade construídas neste período. Muito obrigado!

De forma muito especial, agradeço aos meus pais, Wilson e Fernanda, pelo amor imensurável, e por sempre terem acreditado em meu trabalho e me apoiado. Agradeço, também, à minha irmã, Larissa, pelo amor e companheirismo demonstrados ao longo da minha vida. Estendo os agradecimentos ao meu cunhado, Mateus, e à minha cunhada, Raissa, por todo carinho. Muito obrigado!

Ao meu irmão, André, agradeço triplamente: primeiro, pelo amor e companheirismo de uma vida; depois, pelo incansável auxílio técnico prestado ao longo da execução deste trabalho, sem o qual não seria concretizado; e finalmente, por ter gerado, junto com sua esposa, meu sobrinho, Pedro, que despertou em mim um amor genuíno. Muito obrigado!

Com muito amor agradeço ao meu namorado, Leonardo, pelo amor e carinho durante este período, e por me oferecer todo o suporte emocional e afetivo necessários para a conclusão deste trabalho. Muito obrigado!

Agradeço à Hope e ao Marvin, meus cachorros, por darem sentido à minha vida, e por me ensinarem, diariamente, sobre o amor verdadeiro e incondicional. Nos momentos de maior loucura, eles, com um simples olhar ou com um "lambeijo", me traziam de volta à realidade, e me motivavam a seguir. Aproveito e agradeço ao Zeus e à Lola, meus sobrinhos de quatro patas, pelo amor e por tantos passeios, nos quais eles se tornavam os principais ouvintes de minhas ideias, principalmente no período de preparação desta dissertação. De forma descontraída, agradeço também ao Billy, que proporcionou muitas risadas com seu comportamento excepcional. Muito obrigado!

Agradeço, também, à equipe do Laboratório de Inovações Optrônicas para Oftalmologia e Agricultura (LIO²A), pelo ambiente incrível que temos no laboratório, além de todas as conversas e trocas de experiência. De maneira especial, agradeço aos amigos Bruno Laissener, Rogério Barros e Yuri Oda pela amizade que temos, e por tantas discussões produtivas e descontraídas que contribuíram para o resultado deste trabalho. Muito obrigado!

Agradeço à Eyetec, por ter cedido o equipamento necessário ao desenvolvimento desta pesquisa e, além disso, por todo apoio prestado ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigado!

Agradeço ao médico oftalmologista, Dr. Luiz Formentin, por todo o auxílio e empenho prestados para o desenvolvimento deste trabalho, além de muitas discussões e aprendizados ao longo do processo. Muito obrigado!

Agradeço, com muito respeito, ao Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa, do IFSC, pela excelência na arte de lecionar, e por ter despertado, em mim, uma visão incrível a respeito da Ciência. Muito obrigado!

Agradeço à equipe da biblioteca do IFSC, pela cordialidade com os frequentadores, e pelo excelente trabalho que prestam à comunidade. Muito obrigado!

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento do projeto. Muito obrigado!

Finalmente, ao Grupo de Óptica do IFSC, ao Prof. Dr. Vanderlei Bagnato, ao CEPOF e a todos que de alguma maneira contribuíram para a conclusão desse trabalho. Muito obrigado!

*“Com vontade é possível fazer tudo;
eu sou o que eu quero ser.”
(Roberto Benigni - A Vida é Bela)*

RESUMO

OLIVEIRA, L. O. **Detecção do tempo de quebra do filme lacrimal por meio do processamento de imagens de videoceratoscopia**. 2020. 78 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2020.

A Síndrome do olho seco (DED, do inglês *Dry Eye Disease*) é uma doença multifatorial da superfície ocular, acompanhada de diferentes sintomas que podem impactar, significativamente, a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Um diagnóstico preciso depende de diferentes exames, que podem levar a tratamentos adequados. Dentre as técnicas utilizadas para o auxílio ao diagnóstico desta doença está a determinação do tempo de quebra do filme lacrimal (TBUT, do inglês *Tear film Breakup Time*), que indica o tempo, em segundos, desde a abertura completa do olho, até o primeiro sinal de ruptura do filme lacrimal. Existem, na literatura, diferentes formas de obter essa medida; no entanto, são preferíveis os métodos não-invasivos, pois dispensam o uso de substâncias no olho, e até mesmo o contato entre o instrumento de medida e o olho do paciente. Nesse sentido, diversos trabalhos utilizam um topógrafo de córnea (ou videoceratoscópio) para a obtenção das imagens, pois este equipamento projeta, sobre a córnea, um padrão de anéis concêntricos que, à medida que o filme lacrimal resseca, apresentam distorções. Neste trabalho é desenvolvido um método não-invasivo de avaliação da estabilidade do filme lacrimal, que utiliza imagens de videoceratoscopia e, baseado nas distorções dos anéis e no comportamento dessas distorções em olhos saudáveis, é capaz de determinar o TBUT. Além disso, é proposta uma medida para quantificar o grau de severidade do ressecamento do olho do indivíduo, que pode auxiliar no acompanhamento de tratamentos adotados. Os resultados indicam que o método é capaz de determinar o TBUT com sensibilidade de 100% e especificidade de 67%, apresentando um aumento notável na sensibilidade, comparado aos trabalhos existentes.

Palavras-chave: Filme lacrimal. Método não-invasivo. Imagens de videoceratoscopia. Tempo de quebra do filme lacrimal.

ABSTRACT

OLIVEIRA, L. O. **Detection of tear film breakup time using videokeratometry image processing**. 2020. 78 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2020.

Dry eye disease (DED) is a multifactorial disease of the ocular surface, accompanied by different symptoms that can significantly impact the quality of life of affected individuals. An accurate diagnosis depends on different tests, which can lead to appropriate treatments. Among the techniques used to aid in the diagnosis of this disease, the determination of the tear film breakup time (TBUT), which indicates the time in seconds that elapses between the last eye blink and the appearance of the first dry spot in the tear film, is widely used. Different methods to obtain this measure are found in literature; however, non-invasive methods are preferable, as they do not require the use of substances in the eye, and even contact between the measuring instrument and the patient's eye. Thus, the most used device to obtain images is the corneal topographer (or videokeratoscope), that projects a pattern of concentric rings onto the corneal surface and as the tear film dries out, distortions in these rings appear. In this work, a non-invasive method for assessing the stability of the tear film is developed, which uses videokeratometry images and, based on ring distortions and the behavior of these distortions in healthy eyes, is able to determine TBUT. In addition, a measure to quantify the degree of severity of the individual's dry eye is proposed, which can assist in monitoring adopted treatments. The results indicate that the method is able to determine TBUT with a sensitivity of 100% and specificity of 67%, presenting a notable increase in sensitivity, compared to existing works.

Keywords: Tear film. Non-invasive method. Videokeratometry images. Tear film breakup time.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Estrutura do filme lacrimal.	26
Figura 2.2 – Avaliação do volume lacrimal por meio da observação da altura do menisco inferior sob a iluminação de lâmpada de fenda: (a) sem o uso de fluoresceína; (b) com a utilização da fluoresceína, para aumentar o contraste.	28
Figura 2.3 – Avaliação do volume lacrimal com a utilização do OCT: (a) corte seccional obtido; (b) indicação das medidas TMH, TMA e TMR.	28
Figura 2.4 – Avaliação do volume lacrimal: (a) teste do fio vermelho de fenol; (b) teste de Schirmer.	29
Figura 2.5 – Avaliação do filme lacrimal por meio do FBUT: (a) início do teste, em que o filme lacrimal se apresenta íntegro sobre a superfície ocular; (b) final do teste, quando já é possível observar diversas áreas de ressecamento (áreas escurecidas).	31
Figura 3.1 – Imagem digital. (a) imagem em tons de cinza; (b) representação computacional da imagem.	33
Figura 3.2 – Funcionamento da filtragem espacial sobre uma imagem.	34
Figura 3.3 – Máscaras unidimensionais utilizadas para calcular a derivada de uma imagem. (a) implementa a Equação 3.2 e calcula a derivada na direção x ; (b) implementa a Equação 3.3 e calcula a derivada na direção y	36
Figura 3.4 – Resultado da convolução entre filtro derivativo e imagem. (a) imagem original; (b) resultado da derivada horizontal da imagem; (c) resultado da derivada vertical da imagem.	36
Figura 3.5 – Máscaras de filtros derivativos para a detecção de bordas. (a) e (b) operadores de Roberts para bordas diagonais; (c), (d), (e) e (f) operadores de Prewitt para detecção de bordas horizontal, vertical e diagonais, respectivamente; (g), (h), (i) e (j) operadores de Sobel para a detecção de bordas horizontal, vertical e diagonais, respectivamente.	37
Figura 3.6 – Visualização gráfica da composição do filtro de Gabor. (a) sinal senoidal, com determinadas frequência e orientação; (b) função gaussiana; (c) função resultante (filtro de Gabor).	38
Figura 3.7 – Exemplo de criação e utilização de um banco de filtros de Gabor. (a) imagem utilizada para a convolução com os filtros de Gabor; (b) banco de filtros de Gabor criado a partir da variação de $22,5^\circ$ na orientação, θ ; (c) resultados obtidos a partir da convolução do respectivo <i>kernel</i> , com a imagem.	39

Figura 3.8 – Representação da imagem em diferentes sistemas de coordenadas. (a) sistema de coordenadas <i>raster</i> ; (b) sistema de coordenadas cartesianas.	40
Figura 3.9 – Exemplo da transformação entre coordenadas cartesianas e polares. (a) imagem original, com anéis concêntricos; (b) resultado da transformação de coordenadas.	41
Figura 4.1 – Visão geral do <i>software</i>	43
Figura 4.2 – Princípio da obtenção de imagens de videoceratoscopia.	44
Figura 4.3 – Imagens obtidas por um topógrafo de córnea. (a) anéis de Plácido projetados sobre a superfície ocular; (b) mapa topográfico correspondente.	45
Figura 4.4 – Exibição das câmeras no módulo de captura. À esquerda, uma imagem obtida pela câmera frontal, com a mira de alinhamento fixada no centro da imagem; à direita, uma imagem da câmera lateral, com a mira para auxiliar no alinhamento da profundidade.	46
Figura 4.5 – Comportamento do coeficiente normalizado de correlação cruzada, R , ao longo dos <i>frames</i> . As regiões a , b e c destacadas no gráfico correspondem a uma piscada longa e duas curtas, respectivamente.	47
Figura 4.6 – Vizinhança delimitada pelo método de definição do centro dos anéis de Plácido. (a) visualização da vizinhança na imagem completa; (b) visualização, com <i>zoom</i> , da região delimitada.	48
Figura 4.7 – Resultado da etapa de definição de blocos e normalização da imagem. (a) Imagem subdividida em blocos de tamanho 20×20 ; (b) representação pictórica da imagem resultante do processo de normalização.	50
Figura 4.8 – Etapas do processo de definição do comprimento de onda, λ . (a) semimeridianos inferiores da imagem normalizada; (b) semimeridianos inferiores representados em coordenadas polares; (c) perfil radiométrico vertical de (b).	52
Figura 4.9 – Banco de filtros e resultado da aplicação de cada um dos filtros na imagem. (a) componentes reais dos filtros utilizados; (b) componentes imaginárias dos respectivos filtros apresentados em (a); (c) e (d) resultado da convolução entre a imagem normalizada, apresentada na Figura 4.7b, e os <i>kernels</i> em (a) e (b), na mesma ordem, respectivamente.	53
Figura 4.10 – Imagens resultantes da aplicação do filtro de Gabor, considerando $K = 8$ orientações.	54
Figura 4.11 – Processo de geração da imagem I_{DP} . (a) resultado da operação por bloco, descrita na Equação 4.7; (b) obtenção dos vetores $S_{i,j}$, ilustrado pela seta vermelha; (c) imagem I_{DP} , em que a intensidade de cada bloco representa o valor do desvio padrão de $S_{i,j}$	55
Figura 4.12 – Resultado do processo de remoção de interferência. (a) histograma dos valores dos desvios padrões representados na imagem I_{DP} ; em vermelho, o valor T definido; (b) resultado final, obtido com o processo de remoção de interferência; em destaque, os blocos suprimidos.	56

Figura 4.13–Resultado da detecção de bordas. (a) imagem resultante do processo de remoção de interferência; (b) representação da imagem em coordenadas polares; (c) bordas dos anéis detectadas no processo.	57
Figura 4.14–Curvas obtidas pelo processo. (a) olho saudável; (b) olho acometido.	59
Figura 4.15–Resultado da determinação do TBUT. (a) olho saudável; (b) olho acometido (TBUT = 1,77 s).	59
Figura 4.16–Área considerada para o cálculo de severidade.	60
Figura 5.1 – Resultados de um indivíduo com olhos saudáveis. (a) gráfico do exame; (b) <i>frame</i> inicial; (c) <i>frame</i> final.	65
Figura 5.2 – Resultados de um indivíduo com olho seco de grau leve. (a) gráfico do exame; (b) <i>frame</i> inicial; (c) <i>frame</i> em 9.28 s de exame (TBUT); (d) <i>frame</i> final.	66
Figura 5.3 – Resultados de um indivíduo com olho seco de grau significativo. (a) gráfico do exame; (b) <i>frame</i> inicial; (c) <i>frame</i> em 3.32 s de exame (TBUT); (d) <i>frame</i> final.	67
Figura 5.4 – Resultados de um indivíduo com olho seco de grau severo. (a) gráfico do exame; (b) <i>frame</i> inicial; (c) <i>frame</i> em 0.81 s de exame (TBUT); (d) <i>frame</i> final.	68
Figura 5.5 – Análise da severidade, S . (a) caso com severidade $S = 21.3$; (b) caso com severidade $S = 51.8$	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Evolução cronológica dos métodos não-invasivos para a avaliação da estabilidade do filme lacrimal, evidenciando a frequência de aquisição dos <i>frames</i> e o índice utilizado.	32
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DED		Dry Eye Disease
FBUT		Fluorescein Breakup Time
FN		Falso Negativo
FP		Falso Positivo
LED		Light Emitting Diode
NIBUT	...	Non-invasive Breakup Time
OCT		Optical Coherence Tomography
PDI		Processamento Digital de Imagens
SAI		Surface Asymmetry Index
SRI		Surface Regularity Index
TBUT		Tear film Breakup Time
TMA		Tear Meniscus Area
TMH		Tear Meniscus Height
TMR		Tear Meniscus Radius
VN		Verdadeiro Negativo
VP		Verdadeiro Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	O FILME LACRIMAL	25
2.1	Avaliação do filme lacrimal	26
2.1.1	<i>Avaliação quantitativa</i>	27
2.1.1.1	<i>Volume do menisco lacrimal (invasivo e não-invasivo)</i>	27
2.1.1.2	<i>Teste do fio vermelho de fenol (invasivo)</i>	29
2.1.1.3	<i>Teste de Schirmer (invasivo)</i>	29
2.1.2	<i>Avaliação qualitativa</i>	30
2.1.2.1	<i>Teste da fluoresceína (invasivo)</i>	30
2.1.2.2	<i>Método não-invasivo para determinar o TBUT</i>	31
3	PROCESSAMENTO DE IMAGENS	33
3.1	Fundamentos da filtragem espacial	34
3.2	Detecção de bordas	35
3.3	Filtro de Gabor	37
3.4	Transformação de coordenadas	39
4	METODOLOGIA	43
4.1	Topografia de córnea	44
4.2	Aquisição de imagens	45
4.3	Processamento pós-aquisição	46
4.3.1	<i>Detecção de piscadas</i>	46
4.3.2	<i>Definição do centro dos anéis</i>	48
4.4	Remoção de interferências	48
4.4.1	<i>Definição dos blocos e normalização da imagem</i>	49
4.4.2	<i>Aplicação do filtro de Gabor</i>	50
4.4.3	<i>Segmentação da imagem</i>	52
4.5	Detecção de bordas	56
4.6	Cálculo do TFSQ	57
4.7	Determinação do TBUT e análise de severidade	58
4.8	Testes clínicos e métricas utilizadas	60
5	RESULTADOS	63

6	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	69
	REFERÊNCIAS	71

INTRODUÇÃO

A síndrome do olho seco (DED, do inglês *Dry Eye Disease*) é uma doença multifatorial da superfície ocular, caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal, acompanhada de sintomas como instabilidade e hiperosmolaridade do filme lacrimal, inflamação e dano à superfície ocular e anormalidades neurossensoriais.¹ Os sintomas mais comuns são desconforto ocular, alteração visual, fotofobia e dor crônica,² e podem impactar significativamente tanto a produtividade profissional quanto a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, dificultando a execução de atividades cotidianas como dirigir e ler.³ Trata-se de uma doença comum, que afeta, principalmente, mulheres acima de 50 anos. Sua prevalência varia de 5 a 50% em todo o mundo, e fatores como aumento da idade e etnia asiática influenciam no número de acometidos.⁴

A causa da DED pode ser dividida em duas categorias principais: deficiência na produção de lágrima; e evaporação precoce da lágrima. No primeiro caso, ocorre a diminuição do volume lacrimal,⁵ e esta deficiência pode estar associada à idade avançada do indivíduo, e/ou à ocorrência da Síndrome de Sjögren, que é uma doença autoimune caracterizada, principalmente, pela manifestação de secura nos olhos e na boca. No caso de evaporação precoce, mais comum,^{6,7} as principais causas são fatores intrínsecos, como a ocorrência da disfunção da glândula meibomiana,⁷⁻⁹ que causa deficiência na produção da camada lipídica do filme lacrimal, e baixa taxa de piscadas, e fatores extrínsecos, como deficiência de vitamina A, uso de lentes de contato e alergias oculares.^{1,10} Além disso, trabalhos em ambientes internos, com a presença de ar-condicionado e longas horas em frente às telas digitais são elementos que propiciam o desenvolvimento desta síndrome.¹¹⁻¹³ É notável que ambas as categorias da DED são relacionadas a deficiências na composição do filme lacrimal (ou lágrima), que é de suma importância para a manutenção saudável do olho.

O filme lacrimal consiste em uma mistura complexa de substâncias, formada a partir da secreção de diferentes estruturas que compõem a superfície ocular, e dentre suas muitas funções, é responsável por lubrificar, nutrir e proteger a córnea.¹⁴⁻¹⁶ Sua estrutura pode ser representada por um modelo de duas camadas: a camada muco-aquosa, mais interna; e a camada lipídica. A primeira apresenta maior espessura, e é composta por água, proteínas, compostos orgânicos, sais, leucócitos e enzimas.¹⁷ A camada lipídica, por sua vez, é composta por lipídios secretados pelas glândulas meibomianas,¹⁸ e é responsável por controlar a evaporação da camada anterior.¹⁹

A avaliação da estabilidade do filme lacrimal é primordial para dar suporte a um diagnóstico confiável da síndrome do olho seco e, apesar de sua importância, e de existirem diversas técnicas para tal avaliação, não há um padrão ouro ou mesmo um protocolo clínico padronizado

para isso.⁵ Os métodos de avaliação do filme lacrimal são divididos em duas categorias: quantitativos, que avaliam o volume de lágrima produzido; e qualitativos, que avaliam a estabilidade do fluído. Cada uma dessas categorias possui métodos invasivos e não-invasivos. Nos métodos invasivos ocorre o estilamento de substâncias e/ou o contato entre o instrumento de análise e o olho do indivíduo. Nos métodos não-invasivos, por sua vez, não há piscadas forçadas, retenção forçada das pálpebras, uso de substâncias no olho, ou mesmo o contato entre o equipamento e o olho do indivíduo.²⁰

Na análise qualitativa, um parâmetro largamente utilizado como indicativo de estabilidade do filme é o tempo de quebra do filme lacrimal (TBUT, do inglês *Tear film Breakup Time*), definido como o intervalo de tempo entre uma piscada completa e a aparição do primeiro sinal de quebra do filme lacrimal.^{21,22} Tradicionalmente, o método utilizado para a determinação deste valor é o teste da Fluoresceína, que consiste em estilar esta substância no olho do indivíduo e, posteriormente, observar, sob a iluminação de luz azul de Cobalto, até que o primeiro sinal de instabilidade apareça. Este método, no entanto, é invasivo, subjetivo, apresenta baixa repetibilidade, e pode apresentar resultados não confiáveis, devido a alterações físicas causadas pela substância.^{23,24}

Buscando alternativas não-invasivas, com análise objetiva e boa repetibilidade, ao longo dos últimos anos foram desenvolvidos diferentes métodos de análise do filme lacrimal e, em especial, aqueles baseados em imagens de videoceratoscopia. Essas imagens são obtidas a partir de topógrafos de córnea que projetam, sobre a superfície ocular, o padrão de anéis concêntricos do disco de Plácido. Os métodos propostos, em sua maioria, utilizam medidas indiretas que são capazes de mensurar as alterações morfológicas dos anéis refletidos e, com o uso de *softwares* de apoio, determinar o TBUT.^{20,25,26} Esses métodos, no entanto, apresentam sensibilidade máxima de 92%, não sendo capazes de identificar, em alguns casos, a ocorrência do ressecamento do filme lacrimal em indivíduos acometidos.

Dessa forma, a proposta deste trabalho consiste na implementação de um método não-invasivo de análise da estabilidade do filme lacrimal, unindo diferentes técnicas presentes na literatura. Além disso, é proposta uma abordagem para a determinação do TBUT, que leva em consideração o comportamento do filme lacrimal em olhos saudáveis, e que apresente uma sensibilidade significativa, de forma a auxiliar na identificação dos indivíduos acometidos. É proposta, também, uma medida capaz de quantificar a severidade do quadro de ressecamento analisado, e que pode auxiliar na escolha e avaliação de diferentes tratamentos.

Este trabalho está estruturado como segue: no Capítulo 2 é definido o filme lacrimal, detalhando suas estruturas e funções, e são apresentados os diferentes métodos de análise e de avaliação de sua integridade; no Capítulo 3 são apresentadas as técnicas de Processamento Digital de Imagens relevantes ao desenvolvimento deste projeto; no Capítulo 4 é discutida a metodologia do desenvolvimento e da obtenção dos resultados do método desenvolvido; no Capítulo 5 são apresentados e discutidos os resultados obtidos; no Capítulo 6 são discutidas as conclusões acerca do trabalho apresentado, e são apresentadas sugestões para futuros projetos relacionados; e no Apêndice A é apresentado um trabalho publicado, relacionado a este projeto.

O FILME LACRIMAL

O filme lacrimal consiste em uma fina camada de lágrima distribuída sobre a superfície ocular exposta, e é de grande importância para a manutenção saudável do olho. As principais funções do filme lacrimal são: manter a superfície ocular suave, de forma a não prejudicar a refração da luz;²⁷ lubrificar as pálpebras;²⁸ lubrificar a conjuntiva e a córnea;¹⁴ suprir a córnea com nutrientes e transportar subprodutos metabólicos de sua superfície;¹⁵ fornecer glóbulos brancos à córnea e à conjuntiva;¹⁶ remover corpos estranhos da córnea e da conjuntiva;¹⁶ e proteger a superfície ocular de patógenos.²⁹ Sua composição inclui lipídios, proteínas, mucinas* e eletrólitos, e sua produção completa depende das glândulas lacrimais, dos epitélios conjuntival e corneano, e das glândulas meibomianas.

Ao longo dos anos, diferentes modelos foram propostos para descrever e compreender a estrutura do filme lacrimal. Em 1946, Wolff³⁰ propôs um modelo que divide o filme lacrimal em três camadas: uma camada de muco, responsável por revestir a superfície ocular e diminuir a hidrofobicidade das células epiteliais; uma camada aquosa, que fornece nutrientes, lubrificação, proteínas antimicrobianas e osmolaridade adequadas à córnea; e uma camada lipídica, mais externa, que mantém a camada aquosa íntegra, impedindo a evaporação. Este modelo, apesar de apresentar uma estrutura simples e lógica, foi considerado uma simplificação da realidade, uma vez que não é possível identificar uma separação clara e bem definida entre as camadas de muco e aquosa.^{16,31–35} Consequentemente, a estrutura do filme lacrimal passou a ser descrita por modelos de duas camadas, como apresentado na Figura 2.1, considerando uma camada lipídica, mais externa, e uma camada muco-aquosa.^{36,37}

A camada muco-aquosa é a camada mais interna, e fica em contato direto com o epitélio corneano. Aproximadamente 98% de seu volume é composto por água, e o restante envolve mucinas, imunoglobulinas, ureia, sais, glicose, leucócitos, detritos celulares e enzimas (tais como betalisina, peroxidase e lisozima).¹⁷ Embora a camada muco-aquosa seja uma única camada, ela possui duas porções com diferentes concentrações de suas componentes: a porção mais próxima à córnea, denominada porção mucosa, apresenta maior concentração de mucinas; e a porção aquosa, mais próxima à camada lipídica, com maiores concentrações de água, proteínas e eletrólitos. A porção mucosa é produzida, principalmente, pelo produto da secreção das células caliciformes conjuntivais,³⁸ e pelas glândulas lacrimais;³⁹ e sua principal função é facilitar o espalhamento da porção aquosa sobre o epitélio corneano, que é hidrofílico.³⁸ Já a porção aquosa

* **Mucinas** são glicoproteínas secretadas pelos tecidos epiteliais das superfícies mucosas do corpo. Elas são responsáveis pela proteção do tecido, atuando como antioxidantes, fornecendo lubrificação e inibindo a aderência bacteriana.

é formada pelas glândulas lacrimais e pelas células dos epitélios corneano e conjuntival; suas principais funções são manter a hidratação do epitélio corneano, fornecer nutrientes, tais como sais inorgânicos, glicose, oxigênio e proteínas, à córnea, e, também, protegê-la contra bactérias.⁴⁰

A camada lipídica, ou camada meibomiana, por sua vez, é a camada final do filme lacrimal e responsável por regular a evaporação da porção aquosa,¹⁹ prevenir a contaminação do filme lacrimal por detritos, e manter a superfície ocular suave, de forma a não prejudicar a refração da luz.^{27,41} Os lipídios presentes nesta camada são originados nas glândulas meibomianas, e consistem numa mistura de lipídios polares e não-polares contendo colesterol, ácido ascórbico, ácidos graxos livres, triglicerídeos e fosfolipídios.¹⁸

Figura 2.1 – Estrutura do filme lacrimal.

Fonte: Adaptada de OPTICIAN.⁴²

O conjunto de lipídios presente na composição da camada meibomiana, quando se espalha sobre a superfície ocular, diminui a tensão superficial do filme lacrimal e, consequentemente, facilita o aumento do volume da porção aquosa. Deficiência na camada lipídica propicia a evaporação precoce do filme lacrimal, que pode resultar na diminuição do tempo de quebra do filme lacrimal, além de indicar alterações na osmolaridade da lágrima, que é um fator bastante relacionado à ocorrência da síndrome do olho seco.^{43–49}

2.1 Avaliação do filme lacrimal

Conhecidas a estrutura e a composição do filme lacrimal é possível avaliar tanto a quantidade produzida quanto sua qualidade. Estas avaliações são de suma importância, pois podem auxiliar no diagnóstico de doenças e disfunções relacionadas ao olho. As técnicas de avaliação, além de classificadas em quantitativas e qualitativas, são, também, divididas em duas categorias: invasivas, em que ocorre o contato entre o instrumento de medida e o olho do paciente (ou mesmo o estilamento de substâncias); e não-invasivas, em que não há qualquer contato entre o

paciente e o equipamento utilizado. Os métodos invasivos, em especial na avaliação quantitativa, são pouco recomendados, pois podem causar a lacrimação de reflexo, que é a produção excessiva de lágrima devido ao contato de um objeto com o olho. Consequentemente, o volume aferido nessa situação não condiz com o volume de lágrima produzido normalmente e, por isso, pode levar a um diagnóstico equivocado.

2.1.1 Avaliação quantitativa

O volume de lágrima presente nos olhos é muito importante para a manutenção da superfície ocular, e alterações na quantidade de lágrima pode indicar deficiências nas glândulas responsáveis por sua formação, ou até mesmo casos de olho seco.⁵ Por isso, diferentes técnicas foram desenvolvidas para medir o volume de filme lacrimal nos olhos, sem levar em consideração fatores da qualidade desse fluído.

2.1.1.1 Volume do menisco lacrimal (invasivo e não-invasivo)

O menisco lacrimal é uma espécie de reservatório, que fornece lágrima para a formação do filme lacrimal sobre a superfície ocular.⁵⁰ O fluído fica depositado na junção entre a conjuntiva bulbar e as margens das pálpebras inferior e superior. A observação do menisco lacrimal é, atualmente, a forma mais utilizada para avaliação quantitativa do filme lacrimal, e, ao longo dos anos, diferentes técnicas foram desenvolvidas para este fim.

A observação do menisco lacrimal sob a iluminação de lâmpada de fenda é uma técnica bastante utilizada, pois é possível obter medidas importantes do menisco, como a altura (TMH, do inglês *Tear Meniscus Height*), o raio de curvatura (TMC, do inglês *Tear Meniscus Curvature*) e a área transversal (TMA, do inglês *Tear Meniscus Area*); além disso, apresenta boa acurácia no diagnóstico de olho seco.^{51,52} O método consiste em iluminar o olho do paciente com uma luz de fenda, observar o menisco inferior e, com o auxílio de um *software*, obter as medidas necessárias. No entanto, pode ser difícil observar com clareza o menisco e, por isso, muitas vezes, é utilizada a fluoresceína para melhorar o contraste entre a superfície ocular e o fluído depositado no menisco. Este teste apresenta baixa repetibilidade,⁵³ e é classificado como invasivo quando há a utilização da fluoresceína. A Figura 2.2 apresenta exemplos da realização desse teste na ausência e na presença de fluoresceína (Figuras 2.2a e 2.2b, respectivamente).

Nos últimos anos, a avaliação do menisco lacrimal por meio da Tomografia de Coerência Óptica (OCT, do inglês *Optical Coherence Tomography*) foi objeto de estudo de muitos pesquisa-

Figura 2.2 – Avaliação do volume lacrimal por meio da observação da altura do menisco inferior sob a iluminação de lâmpada de fenda: (a) sem o uso de fluoresceína; (b) com a utilização da fluoresceína, para aumentar o contraste.

Fonte: (a) OPTICIAN;⁴² (b) KASHIMA *et al.*⁵⁴

dores.^{55–74} O método consiste na observação de imagens de cortes seccionais obtidos da região de contato entre a conjuntiva e a pálpebra (inferior ou superior), como mostrado na Figura 2.3. Nessas imagens é possível observar o fluido lacrimal depositado na região e, com o auxílio de *softwares*, obter os valores de TMH, TMA e TMR. Trata-se de uma técnica não-invasiva, que apresenta boa repetibilidade inter e intra observador,^{60,67,72} além de ser rápida e simples.

Figura 2.3 – Avaliação do volume lacrimal com a utilização do OCT: (a) corte seccional obtido; (b) indicação das medidas TMH, TMA e TMR.

Fonte: Adaptada de BANDLITZ; PULT.⁷⁵

Os equipamentos de Tomografia de Coerência Óptica, no entanto, ainda são bastante caros, podendo comprometer o acesso a esse tipo de exame. Devido a isso, Bandlitz *et al.*⁷⁶ desenvolveram um equipamento não-invasivo e de baixo custo para a avaliação do menisco lacrimal. O método consiste em projetar padrões de linhas no fluido depositado no menisco lacrimal e observar, sob a iluminação de lâmpada de fenda, o reflexo gerado. Este método, segundo os autores, fornece resultados semelhantes àqueles obtidos com o OCT.⁷⁶

2.1.1.2 Teste do fio vermelho de fenol (invasivo)

O teste do fio vermelho de fenol é um método invasivo de avaliação quantitativa do filme lacrimal, que está em desuso no meio clínico.⁵ O teste consiste em manter em contato com a pálpebra inferior, por 15 segundos, um fino fio de algodão embebido com fenol, que é uma substância sensível ao *pH* (Figura 2.4a). Quando seco, o fio apresenta uma coloração amarela e, conforme absorve a lágrima, que possui *pH* ligeiramente alcalino (entre 7 e 8), se torna vermelho.^{77,78} Após o tempo estipulado, a porção vermelha no fio é medida e, baseado neste valor, tem-se um indicativo do volume de lágrima presente. Na prática clínica, se a medida é superior a 20mm, o olho é saudável e não apresenta indicativos de deficiência na produção lacrimal; caso contrário, há o indicativo de olho seco.^{79,80} Segundo alguns autores, devido à dimensão do fio de algodão, a lacrimação de reflexo é mínima e, além disso, a baixa quantidade de fenol em contato com os olhos causa pouca irritação.^{81,82}

2.1.1.3 Teste de Schirmer (invasivo)

O teste de Schirmer se assemelha bastante ao teste do fio vermelho de fenol. No entanto, no teste de Schirmer é utilizado uma faixa de papel absorvente, que deve ficar em contato com o interior da pálpebra inferior do paciente por cinco minutos (Figura 2.4b). Após este tempo, a porção úmida no papel é medida e avaliada. Valores acima de 10mm são considerados normais e, aqueles abaixo de 5mm são considerados como olho seco.⁸³

É um teste invasivo, que causa, também, a lacrimação de reflexo, além de poder causar irritações devido ao contato da fita com os olhos.

Figura 2.4 – Avaliação do volume lacrimal: (a) teste do fio vermelho de fenol; (b) teste de Schirmer.

Fonte: OPTICIAN.⁴²

2.1.2 Avaliação qualitativa

Além da avaliação quantitativa, é importante realizar, também, a avaliação qualitativa (ou estabilidade) do filme lacrimal, pois muitas vezes o volume produzido é normal, mas pode haver deficiência em sua composição, fazendo com que o fluido produzido apresente baixa qualidade. O parâmetro para avaliar a estabilidade do filme lacrimal nos métodos apresentados nesta seção é o TBUT.

2.1.2.1 Teste da fluoresceína (invasivo)

O teste da fluoresceína, também conhecido como FBUT (do inglês, *Fluorescein Breakup Time*), consiste em estilar fluoresceína de sódio no olho do indivíduo, e observar, sob a iluminação de luz azul de Cobalto, a estabilidade do filme lacrimal. Após introduzir a substância no olho, o indivíduo deve piscar, de forma que a substância se espalhe sobre a superfície ocular. O olho deve, então, permanecer aberto, para que ocorra o ressecamento do filme lacrimal e, consequentemente, determinado o TBUT. Valores inferiores a dez segundos são, tipicamente, considerados anormais.⁸⁴ A Figura 2.5 mostra dois estados do teste: o início (Figura 2.5a), em que o filme lacrimal está íntegro e uniforme sobre a superfície ocular; e o final (Figura 2.5b), em que houve o ressecamento nas regiões escuras.

O uso da fluoresceína, no entanto, pode gerar um resultado equivocado, pois essa substância altera as interações físicas entre as camadas lipídica e muco-aquosa, reduzindo a tensão superficial e, consequentemente, afeta a estabilidade do filme lacrimal.^{23,24} Além disso, a estilação da fluoresceína pode causar irritação aos olhos e, por conta disso, gerar a lacrimação de reflexo.

Apesar de ser uma técnica invasiva e de poder gerar um resultado errôneo, o FBUT é, ainda, uma das técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de olho seco.⁸⁵⁻⁸⁹ Contudo, sua utilização clínica tem sofrido uma queda significativa, pois a avaliação é subjetiva e depende muito da experiência de quem realiza o teste. Por conta disso, pesquisadores têm trabalhado na automatização do método.^{90,91}

Figura 2.5 – Avaliação do filme lacrimal por meio do FBUT: (a) início do teste, em que o filme lacrimal se apresenta íntegro sobre a superfície ocular; (b) final do teste, quando já é possível observar diversas áreas de ressecamento (áreas escurecidas).

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.1.2.2 Método não-invasivo para determinar o TBUT

Devido aos problemas do teste da fluoresceína, mencionados na Seção 2.1.2.1, os métodos não-invasivos para a avaliação do tempo de quebra do filme lacrimal (NIBUT, do inglês *Non-invasive Breakup Time*) têm se tornado cada vez mais populares tanto na prática clínica quanto nas pesquisas.⁵ Apesar de haver diferentes abordagens para avaliar a estabilidade do filme lacrimal de forma não-invasiva, como a microscopia confocal e a interferometria,⁹² as principais técnicas utilizam imagens de videoceratoscopia, que são imagens obtidas por meio de um topógrafo de córnea, e são formadas pela projeção do disco de Plácido (ou anéis de Plácido)[†] sobre a superfície ocular.

Nemeth *et al.*,⁹³ em 2002, propuseram um método não-invasivo, baseado em imagens de videoceratoscopia, para analisar o tempo necessário para a estabilização do filme lacrimal. Para isso, utilizaram o poder óptico da córnea, além dos índices de regularidade da superfície (SRI, do inglês *Surface Regularity Index*) e de assimetria da superfície (SAI, do inglês *Surface Asymmetry Index*), que são valores sem dimensão que indicam quão distante da superfície ideal e da forma esférica geral encontra-se a superfície ocular analisada, respectivamente. Apesar de não ser o objetivo do estudo, os autores indicam que os índices mencionados podem ser utilizados, também, para determinar o TBUT. Kojima *et al.*,⁹⁴ nesse sentido, utilizaram os índices SRI e SAI com o propósito de medir o TBUT.

O método proposto por Iskander e Collins⁹⁵ consiste em analisar as bordas dos anéis de imagens de videoceratoscopia, de forma a acompanhar o número de anéis presentes na imagem. Considerando que irregularidades no filme lacrimal causam distorções nos anéis refletidos, segundo os autores, é possível identificar o TBUT baseado no valor da variância, σ^2 , do número de anéis na imagem ao longo do tempo.

[†] O **disco de Plácido** consiste em um padrão de anéis concêntricos e de cores alternadas (geralmente anéis brancos no fundo preto), que é utilizado em topógrafos de córnea para a obtenção do mapa topográfico.

O índice utilizado por Alonso-Caneiro, Iskander e Collins⁹⁶ é o indicador da qualidade da superfície do filme lacrimal (TFSQ, do inglês *Tear Film Surface Quality*). Este índice é calculado utilizando imagens de videoceratoscopia, e leva em consideração as distorções dos anéis refletidos. Este método atribui um único valor de TFSQ à imagem, e a determinação do TBUT é baseada na média obtida entre os índices de todas as imagens. Em uma abordagem semelhante, Alonso-Caneiro *et al.*²⁰ utilizam o TFSQ de forma local, considerando blocos na imagem, que contém informação suficiente de um conjunto de anéis. Com isso, uma única imagem possui valores de TFSQ para diferentes regiões, permitindo, dessa forma, avaliar a estabilidade do filme lacrimal em cada uma delas. O trabalho de Downie²⁵ apresenta, também, uma abordagem semelhante, mas propõe uma maneira diferente de obter o valor do TFSQ. A autora utiliza um cálculo baseado na variação da largura dos anéis em relação a pontos de uma vizinhança na imagem.

A Tabela 2.1 apresenta a evolução cronológica dos principais trabalhos que utilizam imagens de videoceratoscopia para a análise não-invasiva da estabilidade do filme lacrimal.

Tabela 2.1 – Evolução cronológica dos métodos não-invasivos para a avaliação da estabilidade do filme lacrimal, evidenciando a frequência de aquisição dos *frames* e o índice utilizado.

Autores (ano)	Frequência de aquisição	Indicador de qualidade do filme lacrimal
Nemeth <i>et al.</i> (2002) ⁹³	4 Hz	SRI, SAI e poder óptico da córnea
Kojima <i>et al.</i> (2004) ⁹⁴	1 Hz	SRI e SAI
Iskander e Collins (2005) ⁹⁵	50 Hz	Número de anéis
Alonso-Caneiro, Iskander e Collins (2009) ⁹⁶	25 Hz	TFSQ
Alonso-Caneiro <i>et al.</i> (2011) ²⁰	25 Hz	TFSQ
Gumus <i>et al.</i> (2011) ⁹⁷	1 Hz	Brilho dos anéis
Alonso-Caneiro <i>et al.</i> (2013) ⁹⁸	25 Hz	Textura
Downie (2015) ²⁵	4 Hz	TFSQ
Szczesna-Iskander, Alonso-Caneiro e Iskander (2016) ⁹⁹	30 Hz	Textura
Llorens-Quintana e Iskander (2018) ¹⁰⁰	13 Hz	TFSQ

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os métodos discutidos, em especial aqueles que utilizam o índice TFSQ, apresentam sensibilidade entre 77% e 92%, e especificidade entre 46% e 94%. Isso faz com que seja possível a existência de indivíduos com olho seco, em que o método não é capaz de identificar. Este trabalho busca o aumento da sensibilidade na identificação do olho seco, para que todos os indivíduos acometidos sejam identificados, mantendo, em um nível aceitável, a especificidade.

PROCESSAMENTO DE IMAGENS

O Processamento Digital de Imagens (PDI), também chamado apenas de Processamento de Imagens, é uma subárea do Processamento Digital de Sinais que utiliza algoritmos computacionais para manipular imagens, com o objetivo de melhorar o aspecto visual de certas estruturas presentes, proporcionando maior facilidade na extração de informações. Em algoritmos de PDI tanto a entrada quanto a saída são imagens.

Uma imagem pode ser definida como uma função bidimensional, $f(x,y)$, em que x e y são coordenadas espaciais, e a amplitude de f em qualquer ponto (x,y) é denominada intensidade. Usualmente, o valor de intensidade de cada *pixel* assume um valor no intervalo $[0, 255]$, em que 0 corresponde ao preto, e 255, ao branco.

Uma imagem, no entanto, não é usualmente representada no sistema de coordenadas cartesianas; ao invés disso, utiliza-se o sistema *raster* (ver Figura 3.8a), ou espaço da imagem, que possui sua origem no canto superior esquerdo e, além disso, não assume valores negativos de coordenadas. A Figura 3.1 apresenta uma imagem digital, bem como sua representação computacional, em que cada célula da matriz representa um *pixel*.

Figura 3.1 – Imagem digital. (a) imagem em tons de cinza; (b) representação computacional da imagem.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Neste capítulo são apresentados conceitos e métodos de manipulação e processamento de imagens. A representação computacional da imagem, apresentada na Figura 3.1b, é fundamental para a compreensão das manipulações e operações realizadas.

3.1 Fundamentos da filtragem espacial

A filtragem no domínio espacial de uma imagem é um conceito bastante relevante para o desenvolvimento de algoritmos de processamento de imagens. Essa operação manipula valores de uma determinada vizinhança de *pixels*, com o intuito de modificar a imagem original (suavização, detecção de bordas, entre outras funções).

Para a realização da filtragem espacial de uma imagem, utiliza-se um filtro espacial (ou *kernel*, ou máscara), que consiste em uma vizinhança de *pixels* (normalmente um quadrado pequeno, de dimensões ímpares como 3×3 ou 5×5), e uma operação predefinida a ser realizada. O resultado da filtragem é um novo *pixel* com coordenadas iguais às coordenadas do centro da vizinhança, e cujo valor é o resultado da operação definida. Uma nova imagem (resultante) é gerada à medida que o centro do filtro percorre cada *pixel* da imagem original.¹⁰¹ A Figura 3.2 ilustra o funcionamento da filtragem espacial utilizando um *kernel* 3×3 .

Figura 3.2 – Funcionamento da filtragem espacial sobre uma imagem.
Fonte: GONZALEZ; WOODS.¹⁰¹

O deslocamento do *kernel* alinhando seu centro com todos os *pixels* da imagem e, em cada ponto, efetuar a operação predefinida, é denominada convolução espacial.* A operação realizada em cada ponto da imagem gera uma resposta, $g(x, y)$, que é definida como a soma dos produtos dos coeficientes do filtro w com os *pixels* da imagem f sobrepostos pelo filtro.

Considerando uma máscara de tamanho $m \times n$, com $m = 2a + 1$ e $n = 2b + 1$, sendo a e b inteiros positivos, a convolução, $f * w$, é definida como:

$$f * w = g(x, y) = \sum_{s=-a}^a \sum_{t=-b}^b w(s, t) f(x + s, y + t), \quad (3.1)$$

em que x e y variam de forma que cada *pixel* em w percorre todos os *pixels* em f .

3.2 Detecção de bordas

Os algoritmos computacionais que utilizam, como entrada, imagens para a obtenção de informação, muitas vezes necessitam de uma etapa de segmentação para detectar a estrutura desejada. Gonzalez e Woods¹⁰¹ definem segmentação de imagens como a etapa que subdivide uma imagem digital em múltiplas regiões ou objetos, com o objetivo de simplificar a representação da imagem, de forma a facilitar sua análise. O nível de subdivisões e a noção de objeto detectado dependem do problema a ser resolvido e, portanto, não é possível definir o melhor algoritmo global para segmentação de imagens.

Os filtros de detecção de bordas baseados em derivadas são largamente utilizados para segmentação, pois realçam regiões de fronteira, em que ocorre variações abruptas de frequência (intensidade do *pixel*). Em funções digitais, as derivadas são definidas em termos de diferenças e, além disso, devem satisfazer os seguintes critérios: (i) ser zero nas áreas de intensidade constante; (ii) ser diferente de zero no início de um degrau ou rampa de intensidade; e (iii) ser diferente de zero em pontos ao longo de uma rampa de intensidade.

Considerando, inicialmente, uma função digital unidimensional, $f(x)$, sua derivada pode ser aproximada pela expansão em uma série de Taylor da função $f(x + \Delta x)$. Assumindo $\Delta x = 1$, uma vez que os incrementos entre as amostras são unitários, obtém-se:

$$\frac{df}{dx} = f'(x) = f(x + 1) - f(x) \quad (3.2)$$

Analogamente, a derivada em y é dada por:

$$\frac{df}{dy} = f'(y) = f(y + 1) - f(y) \quad (3.3)$$

* Embora o termo comumente utilizado para denominar esta operação seja *convolução*, na realidade, trata-se de uma operação de *correlação*, uma vez que não ocorre a rotação do filtro.

A Figura 3.3 ilustra a representação computacional, em termos de *kernels*, das operações de derivadas nas direções horizontal e vertical.

Figura 3.3 – Máscaras unidimensionais utilizadas para calcular a derivada de uma imagem. (a) implementa a Equação 3.2 e calcula a derivada na direção x ; (b) implementa a Equação 3.3 e calcula a derivada na direção y .

Fonte: Elaborada pelo autor.

É importante salientar que, neste caso, a estrutura das máscaras geradas permite apenas a detecção de bordas entre transições no sentido escuro $\rightarrow$ claro. Para obter as bordas no sentido claro $\rightarrow$ escuro, as máscaras devem ser invertidas. A Figura 3.4 apresenta os resultados gerados pela convolução dos filtros apresentados sobre uma imagem.

Figura 3.4 – Resultado da convolução entre filtro derivativo e imagem. (a) imagem original; (b) resultado da derivada horizontal da imagem; (c) resultado da derivada vertical da imagem.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Além do filtro derivativo apresentado, existem outros métodos para a detecção de bordas, que utilizam os conceitos de derivadas. Os operadores de gradiente cruzado de Roberts,¹⁰² por exemplo, utilizam máscaras bidimensionais para detectar linhas diagonais na imagem (ver Figuras 3.5a e 3.5b). Esse método, no entanto, por utilizar máscaras de tamanho 2×2 , apresenta aproximações mais grosseiras do que as máscaras simétricas ao redor do ponto central que, por levarem em consideração a natureza dos dados nos lados opostos do ponto central, carregam mais informações a respeito da direção de uma borda.

Os operadores de Prewitt¹⁰³ e de Sobel¹⁰⁴ são exemplos de métodos de detecção de bordas que utilizam máscaras simétricas ao redor do ponto central. Esses métodos se diferenciam entre si pelo fato de que os operadores de Sobel realizam, simultaneamente, a suavização da imagem durante a aplicação do filtro.

A Figura 3.5 apresenta as máscaras utilizadas para implementar os operadores de Roberts, Prewitt e Sobel.

Figura 3.5 – Máscaras de filtros derivativos para a detecção de bordas. (a) e (b) operadores de Roberts para bordas diagonais; (c), (d), (e) e (f) operadores de Prewitt para detecção de bordas horizontal, vertical e diagonais, respectivamente; (g), (h), (i) e (j) operadores de Sobel para a detecção de bordas horizontal, vertical e diagonais, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3 Filtro de Gabor

O filtro bidimensional de Gabor pertence à classe de filtros lineares[†] do tipo passa-banda, e tem sido utilizado em diversas aplicações, como avaliação de qualidade de impressões digitais,^{105,106} reconhecimento de textos manuscritos,¹⁰⁷ segmentação de imagens^{108,109} e extração de características.^{105,110} Sua utilização em diferentes aplicações, muitas vezes, está relacionada à sua capacidade de apresentar boas localização e resolução tanto no domínio do espaço quanto no da frequência,¹¹¹ além de permitir identificar a orientação das estruturas e objetos presentes na imagem.

Matematicamente, o filtro bidimensional de Gabor é definido pela função complexa

$$g(x, y; \theta, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) = \exp\left(-\frac{x'^2 + \gamma^2 y'^2}{2\sigma^2}\right) \exp\left(i2\pi\frac{x'}{\lambda} + \phi\right), \quad (3.4)$$

[†] Filtros lineares são aqueles que suavizam e/ou realçam detalhes da imagem e minimizam efeitos de ruído, sem alterar a média da imagem.

em que x e y são as coordenadas espaciais do filtro, e os demais parâmetros são:

- **theta (θ):** orientação da componente senoidal da função; o valor $\theta = 0$ corresponde à posição vertical e, conforme θ aumenta, a função é rotacionada no sentido horário;
- **lambda (λ):** comprimento de onda da componente senoidal da função; o aumento deste valor resulta em um filtro capaz de detectar padrões mais largos;
- **phi (ϕ):** deslocamento de fase da função senoidal;
- **sigma (σ):** desvio-padrão da componente gaussiana, que controla a abertura do filtro; conforme σ cresce, a abertura aumenta e, consequentemente, tem-se mais informação da função senoidal;
- **gamma (γ):** razão de aspecto do filtro.

A função apresentada na Equação 3.4, no entanto, pode ser decomposta em suas componentes real e imaginária, que representam direções ortogonais entre si. Como resultado, tem-se, para a componente real

$$g_R(x, y; \theta, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) = \exp\left(-\frac{x'^2 + \gamma^2 y'^2}{2\sigma^2}\right) \cos\left(2\pi\frac{x'}{\lambda} + \phi\right), \quad (3.5)$$

e para a componente imaginária

$$g_I(x, y; \theta, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) = \exp\left(-\frac{x'^2 + \gamma^2 y'^2}{2\sigma^2}\right) \sin\left(2\pi\frac{x'}{\lambda} + \phi\right) \quad (3.6)$$

Nas Equações 3.4, 3.5 e 3.6, tem-se:

$$x' = x \cos \theta + y \sin \theta, \quad y' = -x \sin \theta + y \cos \theta$$

Visualmente, para melhor compreensão da função apresentada, o filtro bidimensional de Gabor pode ser entendido como um sinal senoidal com uma frequência e uma orientação particulares, envelopado por uma função gaussiana, como ilustrado na Figura 3.6.

Figura 3.6 – Visualização gráfica da composição do filtro de Gabor. (a) sinal senoidal, com determinadas frequência e orientação; (b) função gaussiana; (c) função resultante (filtro de Gabor).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na prática, para as abordagens em processamento de imagens, é usual criar um banco de filtros de Gabor, que consiste em um conjunto de filtros com variações nos parâmetros (geralmente, varia-se o valor de θ para detectar estruturas em diferentes orientações). É realizada, então, a convolução entre a imagem e cada um dos filtros presentes no banco de filtros. A Figura 3.7 apresenta um exemplo de um banco de oito filtros, bem como os resultados das convoluções com a imagem.

Figura 3.7 – Exemplo de criação e utilização de um banco de filtros de Gabor. (a) imagem utilizada para a convolução com os filtros de Gabor; (b) banco de filtros de Gabor criado a partir da variação de $22,5^\circ$ na orientação, θ ; (c) resultados obtidos a partir da convolução do respectivo *kernel*, com a imagem.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.4 Transformação de coordenadas

Muitas vezes, a visualização de uma imagem no sistema de coordenadas padrão (*raster*) pode dificultar a manipulação dos *pixels*, tornando o processamento da imagem bastante complexo. Por isso, pode ser conveniente realizar a transformação de coordenadas antes da etapa de processamento, de forma a adequar a visualização da imagem às manipulações necessárias.

Como são conhecidas as transformações de coordenadas a partir do sistema de coordenadas cartesianas, o primeiro passo do processo consiste em realizar a transformação do sistema de coordenadas *raster* para o cartesiano. Considerando, então, uma imagem, $I_R(w, h)$, com dimensões $W \times H$, como apresentado na Figura 3.8a, as novas coordenadas, x e y , são calculadas como

$$\begin{aligned} x &= I_R(w, h) - \frac{W}{2} \\ y &= \frac{H}{2} - I_R(w, h), \end{aligned} \quad (3.7)$$

com $w = 0, 1, 2, \dots, W$ e $h = 0, 1, 2, \dots, H$. Como resultado, obtém-se a imagem, $I_C(x, y)$, com centro na origem do sistema de coordenadas cartesianas, como mostrado na Figura 3.8b.

Figura 3.8 – Representação da imagem em diferentes sistemas de coordenadas. (a) sistema de coordenadas *raster*; (b) sistema de coordenadas cartesianas.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A transformação Cartesiano $\rightarrow$ Polar é bastante útil em Processamento de Imagens, pois é capaz de gerar uma visualização linear para elementos, originalmente, circulares. Isso, muitas vezes, facilita a manipulação dos *pixels*, gerando algoritmos mais simples. A partir da representação da imagem no sistema de coordenadas cartesianas, é possível realizar a transformação para outros sistemas de coordenadas utilizando as equações já conhecidas. Considerando, então, a imagem $I_C(x, y)$, a obtenção da imagem $I_P(r, \theta)$, a partir da transformação para o sistema de coordenadas polares, é efetuada de acordo com as seguintes equações:

$$\begin{aligned} r &= \sqrt{x^2 + y^2} \\ \theta &= \arctan\left(\frac{y}{x}\right) \end{aligned} \quad (3.8)$$

Considere, por exemplo, a Figura 3.9a, que apresenta anéis concêntricos. O resultado da transformação mencionada gera o resultado apresentado na Figura 3.9b, em que os anéis, antes circulares, agora são representados como linhas horizontais.

Figura 3.9 – Exemplo da transformação entre coordenadas cartesianas e polares. (a) imagem original, com anéis concêntricos; (b) resultado da transformação de coordenadas.

Fonte: Elaborada pelo autor.

METODOLOGIA

Neste capítulo é apresentada a metodologia adotada para o desenvolvimento deste projeto, e são descritos, em detalhes, os métodos computacionais implementados que compõem o *software* de análise de imagens de videoceratoscopia para a determinação do TBUT de forma não-invasiva. Além disso, são descritos o funcionamento de um topógrafo de córnea, e os detalhes acerca dos testes clínicos realizados.

O *software* desenvolvido pode ser dividido em seis etapas principais: (i) aquisição de imagens; (ii) processamento pós-aquisição; (iii) remoção de interferências; (iv) detecção de bordas; (v) cálculo do índice TFSQ; e (vi) determinação do TBUT. A Figura 4.1 apresenta uma visão geral da sequência das etapas do *software*, apresentando as tarefas executadas em cada uma delas. Todos os métodos implementados no *software*, e descritos neste capítulo, foram desenvolvidos utilizando a linguagem C++* e a biblioteca OpenCV†.

Figura 4.1 – Visão geral do *software*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

* C++ é uma linguagem de programação orientada a objetos, largamente utilizada no desenvolvimento dos mais diversos tipos de aplicações. Sua documentação oficial pode ser encontrada em <<http://www.cplusplus.com/>>.

† OpenCV é uma biblioteca de desenvolvimento que possui métodos de Processamento de Imagens, Visão Computacional e Aprendizado de Máquina. Sua documentação oficial, bem como mais informações, podem ser encontradas em <<https://opencv.org/>>.

4.1 Topografia de córnea

A superfície anterior do olho, juntamente com o filme lacrimal, são os principais elementos de refração do olho. Um filme lacrimal íntegro aliado a uma curvatura regular da córnea são o caso ideal para uma visão saudável. Uma técnica muito utilizada para a observação dessas estruturas é a topografia de córnea (ou videoceratoscopia), que descreve e representa as características da superfície anterior do olho.

Para a criação de um mapa topográfico de um olho, o padrão de anéis do disco de Plácido é projetado sobre a superfície ocular, que é revestida pelo filme lacrimal. Esta estrutura atua, opticamente, como um espelho, e reflete o padrão mencionado, formando uma imagem que é capturada por uma câmera. O princípio da obtenção de imagens de videoceratoscopia é apresentado na Figura 4.2.

Figura 4.2 – Princípio da obtenção de imagens de videoceratoscopia.

Fonte: Adaptada de SCHÄCK *et al.*¹¹²

Baseado na imagem obtida (ver Figura 4.3a), são calculadas as distâncias entre o ponto central dos anéis e os pontos ao longo das bordas de cada um dos anéis da imagem. Dessa forma, cada anel representa uma curva de nível no mapa topográfico e, a somatória dessas curvas de nível resultam na descrição topográfica da superfície do olho que, no modelo mais utilizado, é representado por um mapa de cores. As regiões com maior elevação são representadas em cores mais próximas ao vermelho, e as regiões mais baixas são representadas pelas cores mais próximas ao azul. A Figura 4.3b ilustra uma topografia de córnea, representada por um mapa de cores.

Figura 4.3 – Imagens obtidas por um topógrafo de córnea. (a) anéis de Plácido projetados sobre a superfície ocular; (b) mapa topográfico correspondente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2 Aquisição de imagens

Para a aquisição das imagens de videoceratoscopia, foi utilizado o topógrafo de córnea *Saturn 32* (Eyeteq Equipamentos Oftálmicos, São Carlos, Brasil), que possui um disco de Plácido com 32 anéis, iluminação super LED (do inglês, *Light Emitting Diode*) branca, um ponto de luz de referência no centro dos anéis, para que a pessoa possa fixar o olho, e três câmeras de alta resolução – uma frontal, para o alinhamento nos eixos x e y ; e duas laterais, para o alinhamento de profundidade de cada olho.

Para que fosse possível utilizar as imagens obtidas pelo equipamento, foi desenvolvido um módulo de captura de imagens, que se comunica diretamente com as câmeras e obtém vídeos com imagens coloridas e com dimensões 640×480 , a uma frequência de 30 Hz . O intervalo de captura, bem como o momento em que ela é iniciada são determinados pelo usuário.

Adicionalmente, nas telas de captura foram inseridas miras para auxiliar o alinhamento tanto nos eixos x e y quanto na profundidade, z . O alinhamento ideal, para melhor qualidade da imagem, consiste na mira da câmera frontal alinhada ao centro dos anéis de Plácido, e a mira da câmera lateral, tangenciando o ápice da córnea. A Figura 4.4 apresenta as regiões de exibição das câmeras frontal e laterais do módulo de captura.

Figura 4.4 – Exibição das câmeras no módulo de captura. À esquerda, uma imagem obtida pela câmera frontal, com a mira de alinhamento fixada no centro da imagem; à direita, uma imagem da câmera lateral, com a mira para auxiliar no alinhamento da profundidade.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.3 Processamento pós-aquisição

Após a aquisição, a imagem é convertida para uma imagem monocromática em tons de cinza, pois todos os métodos implementados consideram apenas este espaço de cor.

É executado, então, o método de detecção de piscadas, que avalia se a imagem capturada pode ser utilizada na análise. Caso seja determinado que a imagem não é útil (houve uma piscada), ela é descartada da análise; caso contrário, segue à etapa subsequente do processo, que define as coordenadas do *pixel* central dos anéis de Plácido, que, posteriormente, são utilizadas na transformação de coordenadas.

4.3.1 Detecção de piscadas

O método de detecção de piscadas utilizado no *software* desenvolvido foi proposto por Grauman *et al.*,¹¹³ e é baseado em técnicas de *template matching* (ou *correspondência de padrão*, em tradução livre) que, a partir de uma imagem modelo, determina se as imagens capturadas correspondem ao olho aberto ou uma piscada.

A imagem modelo utilizada corresponde ao primeiro *frame* capturado durante a etapa de aquisição de imagens, uma vez que é recomendado que seja iniciada a gravação quando o olho está completamente aberto. Dessa forma, para cada *frame*, é calculado o coeficiente

normalizado de correlação cruzada, R , de acordo com a Equação 4.1, que considera imagens com dimensões $m \times n$:

$$R(x,y) = \frac{\sum_{x=0}^m \sum_{y=0}^n [(T(x,y) - \bar{T}) (I(x,y) - \bar{I})]}{\sqrt{\sum_{x=0}^m \sum_{y=0}^n (T(x,y) - \bar{T})^2 \sum_{x=0}^m \sum_{y=0}^n (I(x,y) - \bar{I})^2}}, \quad (4.1)$$

em que $T(x,y)$ e $I(x,y)$ são as intensidades dos *pixels* na imagem modelo e no *frame*, respectivamente, $\bar{T}$ é o valor médio das intensidades dos *pixels* da imagem modelo e, por fim, $\bar{I}$ corresponde ao valor médio das intensidades do *frame*.

Um alto valor de correlação indica que a imagem modelo e o *frame* são similares entre si e, portanto, neste caso, corresponde à imagem do olho aberto. Segundo os autores, valores entre 0.85 e 1.0 representam o olho completamente aberto; e valores entre 0.50 e 0.55, por sua vez, indicam que olho está fechado. No *software*, no entanto, foi utilizado como limiar o valor 0.80, pois foi observado que imagens com tal resultado apresentam, ainda, boa qualidade para análise. A Figura 4.5 apresenta o gráfico do coeficiente de correlação cruzada ao longo dos *frames*, ilustrando os *frames* correspondentes a cada região destacada.

Figura 4.5 – Comportamento do coeficiente normalizado de correlação cruzada, R , ao longo dos *frames*. As regiões a , b e c destacadas no gráfico correspondem a uma piscada longa e duas curtas, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.3.2 Definição do centro dos anéis

Uma vez que o *frame* não tenha sido descartado na etapa de detecção de piscadas, são, então, definidas as coordenadas do *pixel* do centro dos anéis de Plácido.

Durante a captura das imagens, é esperado que a mira de alinhamento dos eixos x e y se aproxime do ponto de luz no centro dos anéis, considerando que o alinhamento, no momento da captura, tenha sido realizado corretamente. Dessa forma, para determinar as coordenadas do *pixel* do centro dos anéis de Plácido na imagem, foi considerada uma pequena vizinhança, com dimensões 50×50 , centralizada no *pixel* central da imagem (e da mira) que, no caso das imagens utilizadas, corresponde às coordenadas (320,240). Nesta vizinhança, os *pixels* com maior intensidade são aqueles correspondentes ao ponto de luz e, portanto, determinar as coordenadas do centro dos anéis equivale a determinar as coordenadas do *pixel* com maior intensidade na região. A Figura 4.6 ilustra a vizinhança definida em um *frame*.

Figura 4.6 – Vizinhança delimitada pelo método de definição do centro dos anéis de Plácido. (a) visualização da vizinhança na imagem completa; (b) visualização, com *zoom*, da região delimitada.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.4 Remoção de interferências

Uma característica muito importante em equipamentos de análise de imagens de video-ceratoscopia é a área útil, que contém informação, que é possível utilizar. Na Figura 4.6a, por exemplo, é fácil perceber que, apesar do disco de Plácido em questão possuir 32 anéis, na região superior da íris não é possível visualizá-los, devido à presença de interferências causadas pelas sombras da pálpebra superior e dos cílios. O método de remoção de interferências, portanto, é

aplicado para identificar e remover as regiões em que não há informação útil e, conseqüentemente, maximizar a área de análise.

Foi implementado o método proposto por Alonso-Caneiro, Iskander e Collins,¹¹⁴ que se mostrou bastante efetivo na identificação das regiões de interferência, bem como em sua remoção. O processo, como um todo, pode ser dividido em três etapas: (i) definição dos blocos e normalização da imagem; (ii) aplicação do filtro de Gabor; (iii) segmentação da imagem. Cada etapa é descrita, em detalhes, nas seções subsequentes.

Ao longo das seções, a notação $I[X, Y]$ refere-se a uma matriz bidimensional com X linhas e Y colunas, que forma a imagem. Por outro lado, a notação $I(x, y)$ refere-se ao *pixel* de coordenadas (x, y) .

4.4.1 Definição dos blocos e normalização da imagem

Inicialmente, a imagem é subdividida em blocos quadrados não-sobrepostos de tamanho $(L \times L)$, que são utilizados para auxiliar no processo de remoção de interferências como um todo. A escolha de L é arbitrária, e este valor deve ser determinado, considerando que cada bloco deve conter informação de pelo menos um anel.

A câmera utilizada no equipamento captura imagens a uma resolução de aproximadamente 42 pixels/mm (quando no foco). Além disso, sabe-se que o diâmetro médio da íris do olho é de 12 mm ,¹¹⁵ e que os anéis de Plácido são refletidos apenas na região da íris. Com isso, é possível estimar que a largura média de um anel é de, aproximadamente, 0.375 mm e, portanto, um anel ocupa, em média, 16 pixels . Assim, para que cada bloco contenha a informação de pelo menos um anel, foram utilizados blocos de tamanho 20×20 . O resultado da subdivisão de uma imagem em blocos é apresentado na Figura 4.7a.

As imagens de videoceratoscopia são compostas por dois tipos de informação: a informação de fundo, relacionada ao olho em si (marcas biométricas na íris e pupila); e a informação principal, que são os anéis do disco de Plácido refletidos. Após a definição dos blocos na imagem, o próximo passo é remover a informação de fundo, uma vez que, para a análise em questão, essa informação não é relevante. O processo de remoção gera uma nova imagem normalizada, I_N , obtida por meio de uma normalização estatística por bloco, que consiste em atribuir valores aos *pixels* do bloco, de forma que suas intensidades apresentem média zero e variância unitária. O cálculo é feito de acordo com a equação:

$$I_N(x, y) = \frac{I(x, y) - \hat{E}[I_{bloco_{i,j}}]}{\sigma[I_{bloco_{i,j}}]}, \quad (4.2)$$

em que o termo $I(x, y)$ corresponde à intensidade do *pixel* de coordenadas (x, y) na imagem original; e os termos $\hat{E}[I_{bloco_{i,j}}]$ e $\sigma[I_{bloco_{i,j}}]$ correspondem à média amostral e ao desvio padrão das in-

tensões dos *pixels* do bloco (i, j) , respectivamente, em que $i = 1, 2, 3, \dots, \frac{X}{L}$ e $j = 1, 2, 3, \dots, \frac{Y}{L}$. A imagem resultante possui tanto valores de intensidade positivos quanto negativos e, apesar de isso não prejudicar os métodos posteriores, a visualização é prejudicada. Dessa forma, a Figura 4.7b ilustra uma representação, considerando apenas valores de intensidade positivos, do resultado obtido.

Figura 4.7 – Resultado da etapa de definição de blocos e normalização da imagem. (a) Imagem subdividida em blocos de tamanho 20×20 ; (b) representação pictórica da imagem resultante do processo de normalização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.4.2 Aplicação do filtro de Gabor

Como mencionado na Seção 3.3, o filtro de Gabor possui a importante característica de determinar a orientação de um certo padrão na imagem, por meio da convolução entre o *kernel* gerado e a imagem. Neste método, esse filtro foi utilizado, justamente, com o propósito de obter informações a respeito da orientação de elementos presentes na imagem e diferenciar entre regiões de informação útil à análise (anéis do disco de Plácido) e interferência (sombras e cílios). Como observado na Equação 3.4, a função g , que define o filtro de Gabor, depende dos parâmetros θ , λ , ϕ , σ e γ ; a definição de cada um deles é discutida na sequência, exceto do parâmetro ϕ , ao qual foi atribuído zero, uma vez que o deslocamento de fase da função senoidal não foi necessário.

Para que o filtro fosse capaz de identificar as orientações dos anéis do disco de Plácido, foi criado um banco de filtros, considerando $K = 8$ orientações distintas, $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_K$. Quando é feita a convolução entre a imagem e os K filtros, é esperado que, se uma região apresenta uma orientação bem definida, a resposta do filtro com orientação similar seja mais alta em relação aos

demais filtros. Por outro lado, regiões que não apresentam uma orientação específica apresentam respostas similares em todos os filtros.

A escolha do número de orientações, K , consideradas foi realizada de maneira empírica, observando que o conjunto dessas orientações é capaz de identificar, satisfatoriamente, os anéis. Considerando que não existe distinção entre as orientações θ e $\theta + \pi$, foram consideradas orientações igualmente espaçadas entre si, no intervalo $[0, \pi]$. A Equação 4.3 descreve a determinação de θ_K , em que $\alpha = 1, 2, \dots, K$.

$$\theta_K = \frac{\pi(\alpha - 1)}{K} \quad (4.3)$$

O parâmetro λ está relacionado ao comprimento de onda da componente senoidal da função de Gabor, que determina quão largos são os padrões detectados pelo filtro. Na imagem normalizada, o perfil radiométrico obtido dos *pixels* em uma linha radial pode ser modelado como um sinal senoidal, em que a distância entre os anéis corresponde ao período do sinal e, portanto, determinar λ pode ser entendido como estimar a frequência principal deste sinal.

Baseado nisso, para a determinação de λ , foi criada uma imagem auxiliar, que contém apenas os semimeridianos inferiores dos anéis (ver Figura 4.8a). Esta imagem foi, então, transformada para coordenadas polares, considerando as coordenadas do *pixel* central dos anéis como a origem. No sistema de coordenadas polares, os anéis são representados como faixas horizontais (ver Figura 4.8b) e, quando obtido o perfil radiométrico vertical da imagem, obtém-se um sinal como apresentado na Figura 4.8c. Na imagem polar, foram amostrados $P = 32$ perfis radiométricos igualmente espaçados entre si, e cada um deles teve sua frequência principal, λ_P , calculada utilizando a transformada de Fourier do sinal obtido. Por fim, o valor de λ selecionado corresponde à média do vetor $[\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_P]$.

Na função de Gabor, o valor σ controla a abertura do filtro, e pode assumir valores diferentes nas direções x e y , denotados por σ_x e σ_y , respectivamente. O padrão dos anéis do disco de Plácido na imagem normalizada é regular nas duas direções e, por isso, foi assumido $\sigma_x = \sigma_y$. Além disso, foi adotado $\sigma = 0.5\lambda$, de forma a obter uma boa localização do padrão. Foi utilizado γ constante e unitário.

Para a aplicação do filtro de Gabor na imagem, foram utilizadas as componentes real e imaginária da função, descritas nas Equações 3.5 e 3.6, respectivamente. Devido a isso, quando é definido o número de filtros, K , utiliza-se, na verdade, $2K$ filtros, uma vez que, para cada orientação, θ_K , haverá um filtro correspondente para a parte real, e outro para a parte imaginária. A convolução entre a imagem normalizada, I_N e as componentes real e imaginária do filtro, g_{R_K} e g_{I_K} , resulta nas imagens G_{R_K} e G_{I_K} , conforme as Equações 4.4 e 4.5, respectivamente.

$$G_{R_K}(x, y; \theta_K, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) = I_N(x, y) * g_{R_K}(x, y, \theta_K, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) \quad (4.4)$$

$$G_{I_K}(x, y; \theta_K, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) = I_N(x, y) * g_{I_K}(x, y, \theta_K, \lambda, \phi, \sigma, \gamma) \quad (4.5)$$

Figura 4.8 – Etapas do processo de definição do comprimento de onda, λ . (a) semimeridianos inferiores da imagem normalizada; (b) semimeridianos inferiores representados em coordenadas polares; (c) perfil radiométrico vertical de (b).

Fonte: Elaborada pelo autor.

As Figuras 4.9a e 4.9b apresentam as componentes real e imaginária dos filtros utilizados, com θ variando de $\frac{\pi}{8}$, no intervalo $[0, \pi]$. As imagens resultantes, G_{R_K} e G_{I_K} , são apresentadas nas Figuras 4.9c e 4.9d.

A partir das imagens G_{R_K} e G_{I_K} é, então, obtida a imagem G_K (Equação 4.6), que representa a amplitude obtida pela aplicação do filtro na imagem. As imagens resultantes, para cada orientação, θ_K , são apresentadas na Figura 4.10.

$$G_K(x, y) = \sqrt{G_{R_K}(x, y)^2 + G_{I_K}(x, y)^2} \quad (4.6)$$

4.4.3 Segmentação da imagem

A segmentação da imagem, no contexto de remoção de interferência, consiste em diferenciar as regiões em que há a presença de interferências, daquelas em que as informações são úteis à análise. Para isso, cada imagem G_K foi dividida em blocos $L \times L$, como na Seção 4.4.1 e,

Figura 4.9 – Banco de filtros e resultado da aplicação de cada um dos filtros na imagem. (a) componentes reais dos filtros utilizados; (b) componentes imaginárias dos respectivos filtros apresentados em (a); (c) e (d) resultado da convolução entre a imagem normalizada, apresentada na Figura 4.7b, e os *kernels* em (a) e (b), na mesma ordem, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

para cada *pixel* pertencente ao bloco (i, j) , foi atribuída a média entre as intensidades dos *pixels* do bloco correspondente, dando origem a uma nova imagem, G_{M_K} , definida por:

$$G_{M_K}(i, j) = \hat{E}[G_K(i, j)], \quad (4.7)$$

em que $G_{M_K}(i, j)$ corresponde a todos os *pixels* do bloco (i, j) , e $\hat{E}[G_K(i, j)]$ é a média das intensidades entre os *pixels* do bloco (i, j) , com $i = 1, 2, \dots, \frac{X}{L}$ e $j = 1, 2, \dots, \frac{Y}{L}$. O resultado obtido é apresentado na Figura 4.11a. Este processo é fundamental pois transforma a unidade de

Figura 4.10 – Imagens resultantes da aplicação do filtro de Gabor, considerando $K = 8$ orientações.

Fonte: Elaborada pelo autor.

processamento da imagem de *pixel* a bloco. Em seguida, para cada bloco (i, j) da imagem foi criado um vetor, $S_{i,j} = [G_{M_1}(i, j), G_{M_2}(i, j), \dots, G_{M_K}(i, j)]$, que armazena os valores correspondentes ao bloco em cada uma das imagens (ver Figura 4.11b). Dessa forma, é possível calcular o desvio padrão do vetor $S_{i,j}$, que indica quão similares são as K imagens na região do bloco em questão. Valores baixos de desvio padrão indicam que em todas as imagens o bloco em questão apresenta valores similares e, portanto, os elementos daquela região, nas K imagens, não possuem uma orientação bem definida e, conseqüentemente, representam interferência. Por outro lado, altos valores de desvio padrão indicam que as imagens, na região do bloco, são diferentes entre si e, portanto, existe uma orientação predominante que corresponde aos anéis do disco de Plácido. Com este processo, é gerada uma nova imagem, I_{DP} , apresentada na Figura 4.11c, em que a intensidade de cada bloco representa o valor do desvio padrão do vetor $S_{i,j}$.

Considerando a imagem I_{DP} , foi criado um histograma normalizado (função densidade de probabilidade) com os desvios padrões (intensidades dos blocos), apresentado na Figura 4.12a. Devido ao fato de as regiões de interferência apresentarem baixos valores de desvio padrão e as regiões dos anéis, ao contrário, apresentarem valores mais altos, o histograma obtido é bimodal e, portanto, é possível definir um limiar, T , para diferenciar as duas regiões. Foi utilizado o método de limiarização global simples, proposto por Gonzalez e Woods,¹⁰¹ que consiste nas seguintes etapas:

1. selecionar uma estimativa inicial para o limiar global, T ;
2. dividir o histograma em dois grupos distintos, $P_1 \geq T$ e $P_2 < T$, de acordo com os valores do desvio padrão;
3. calcular as médias μ_1 e μ_2 , referentes aos grupos P_1 e P_2 , respectivamente;
4. atualizar o valor do limiar, de acordo com a regra: $T = \frac{1}{2}(\mu_1 + \mu_2)$
5. repetir as etapas 2 a 4 até que ΔT seja suficientemente pequeno.

Figura 4.11 – Processo de geração da imagem I_{DP} . (a) resultado da operação por bloco, descrita na Equação 4.7; (b) obtenção dos vetores $S_{i,j}$, ilustrado pela seta vermelha; (c) imagem I_{DP} , em que a intensidade de cada bloco representa o valor do desvio padrão de $S_{i,j}$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ao final do processo, o limiar é definido como $T = \mu_1 - 3\sigma_1$, maximizando, dessa forma, o número de blocos com altos valores de desvio padrão. Então, é realizada a análise de cada bloco da imagem I_{DP} e caso apresente intensidade superior a T , a região correspondente ao bloco, na imagem original, I , é mantida; caso contrário, os *pixels* do bloco recebem intensidade zero. A Figura 4.12b apresenta o resultado obtido e, ao invés de exibir os blocos suprimidos com intensidade zero, eles foram apenas destacados.

Foi observado que a região central dos anéis é considerada região de interferência em grande parte das imagens analisadas (como na Figura 4.12b). Para que o processo de análise do filme lacrimal não desconsidere esta região importante, que pode apresentar instabilidade, os blocos da região central dos anéis que forem identificados como interferência são mantidos na imagem final.

Figura 4.12 – Resultado do processo de remoção de interferência. (a) histograma dos valores dos desvios padrões representados na imagem I_{DP} ; em vermelho, o valor T definido; (b) resultado final, obtido com o processo de remoção de interferência; em destaque, os blocos suprimidos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.5 Detecção de bordas

Ao final do processo de remoção de interferência, obtém-se uma imagem em que a área de análise contém o maior número de anéis possível. A imagem resultante é, então, transformada para o sistema de coordenadas polares (ver Figura 4.13b), que gera uma imagem de dimensões 480×640 , em que os anéis são representados como faixas horizontais, e, em seguida, é realizada a detecção de bordas. O método utilizado leva em conta a derivada de primeira ordem das intensidades para determinar as transições de borda.

O primeiro passo do algoritmo consiste na atenuação de altas frequências na imagem, por meio da suavização, utilizando um filtro Gaussiano de dimensões 3×3 , com $\sigma_x = \sigma_y = 3$. Considerando a imagem suavizada, é calculada, então, a derivada na direção vertical da imagem, conforme a Equação 3.3. Esta operação resulta em valores mais elevados, em módulo, nas regiões de transição de borda.

Devido à diferença de intensidade e contraste da imagem, dependendo da cor do olho analisado, foi definido um limiar, k , que é controlado pelo valor da média das intensidades da imagem. Dessa forma, os valores da derivada que superam o limiar k são considerados como bordas. Tanto o valor de k quanto o valor da média das intensidades usado para a decisão foram definidos empiricamente. A Figura 4.13 apresenta o resultado obtido com o método de detecção de bordas utilizado.

Figura 4.13 – Resultado da detecção de bordas. (a) imagem resultante do processo de remoção de interferência; (b) representação da imagem em coordenadas polares; (c) bordas dos anéis detectadas no processo.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.6 Cálculo do TFSQ

A imagem resultante do processo de detecção de bordas fornece informação suficiente para a determinação do índice TFSQ para cada ponto da imagem, utilizando a abordagem proposta por Downie,²⁵ que se mostrou bastante simples para o cálculo do índice em questão, além de fornecer bons resultados.

Considerando a imagem apresentada na Figura 4.13c, para cada ponto dos anéis, foi calculada a distância até o ponto correspondente no anel consecutivo, originando a medida $w_{i,j}$, que pode ser interpretada como a largura do anel i no ponto j . Após isso, considerando uma vizinhança de $n = 8$ pontos para cada lado, foi determinada a largura média, $w_{av,i,j}$, em cada um dos j pontos dos anéis i , como mostrado na Equação 4.8.

$$w_{av,i,j} = \frac{\sum_{k=j-n}^{j+n} w_{i,k}}{n}, \quad (4.8)$$

em que $i = 1, 2, \dots, 32$ e $j = 1, 2, \dots, 480$. Com isso, é possível determinar o desvio padrão, $SD_{i,j}$, das larguras dos n vizinhos, de acordo com a Equação 4.9. Esta medida dá indícios sobre a morfologia do anel em determinada região, uma vez que se o anel se mantém suave e sem rupturas, o desvio padrão deve ser pequeno para os pontos daquela região.

$$SD_{i,j} = \sqrt{\frac{\sum_{k=j-n}^{j+n} (w_{i,k} - w_{av,i,j})^2}{n}} \quad (4.9)$$

Finalmente, levando em conta os valores de $w_{av,i,j}$ e de $SD_{i,j}$ é calculado o TFSQ local, que é um valor adimensional que indica a qualidade do filme lacrimal na região.

$$TFSQ_{i,j} = 100 \left(\frac{SD_{i,j}}{w_{av,i,j}} \right)^2 \quad (4.10)$$

O resultado desta etapa consiste em uma matriz numérica, $TFSQ$, com dimensões 32×480 , em que cada ponto armazena seu respectivo valor de TFSQ. Essa estrutura é utilizada na etapa seguinte, para determinar o TBUT.

4.7 Determinação do TBUT e análise de severidade

Como mencionado na Seção 2.1.2.2, o TFSQ é um indicativo da qualidade do filme lacrimal em determinada região, e é diretamente proporcional ao nível de distorções dos anéis refletidos. Segundo Downie,²⁵ valores de TFSQ iguais ou superiores a 0.3 representam distorções visíveis, que são causadas pelo ressecamento do fluído. Dessa forma, analisar a evolução desse índice ao longo do tempo pode auxiliar na determinação do TBUT. Baseado nisto, foi criado o vetor $TFSQ_{ACC}$ que armazena, para cada um dos N_f frames que compõem o exame, a porção de valores de TFSQ que se igualam ou superam o limiar mencionado, em relação a todos os pontos de análise da imagem. O cálculo é feito da forma:

$$TFSQ_{ACC_i} = \sum_{i=1}^{N_f} \left(\frac{TFSQ_i \geq 0.3}{RC} \right), \quad (4.11)$$

em que R e C representam o número de linhas e de colunas da matriz $TFSQ$, respectivamente.

Para olhos saudáveis, o comportamento da curva gerada pelos valores de $TFSQ_{ACC}$, ao longo do tempo, corresponde a uma reta crescente, uma vez que o padrão dos anéis se mantém constantes. Em olhos com ressecamento precoce do filme lacrimal, a curva gerada assume um comportamento diferente a partir de determinado ponto, uma vez que, devido ao ressecamento do filme, as distorções se agravam ao longo do tempo. Essa diferença pode ser observada na Figura 4.14, que ilustra as curvas obtidas de um olho saudável e de um olho acometido. A análise proposta neste trabalho, para a determinação do TBUT, baseia-se na diferença de comportamentos mencionada.

Foram coletados exames de quatro indivíduos com olhos saudáveis (totalizando $N_E = 8$ exames), e que apresentam curvas similares àquela apresentada na Figura 4.14a. Para cada um desses exames, foi realizada uma aproximação, pelo método dos mínimos quadrados, da reta que melhor se ajusta aos dados e, baseado no coeficiente angular, α_i , determinado, foi calculado o

Figura 4.14 – Curvas obtidas pelo processo. (a) olho saudável; (b) olho acometido.

Fonte: Elaborada pelo autor.

coeficiente angular médio (ver Equação 4.12), α_M , que descreve o comportamento esperado em curvas de indivíduos considerados saudáveis.

$$\alpha_M = \frac{1}{N_E} \sum_{i=1}^{N_E} \alpha_i \quad (4.12)$$

Baseado no valor de α_M , foi determinada a reta $r = \alpha_M x$, e calculado seu desvio padrão, σ_r . Ao plotar os dados de um exame, juntamente com a reta r , é possível observar que conforme as distorções nos anéis se agravam, a curva se distancia de r mais rapidamente. Considerando isto, e com o auxílio de um médico oftalmologista para analisar os exames, foi observado que o momento em que $TFSQ_{ACC} \geq \sigma_r/3$ coincide com o surgimento de distorções visíveis nos anéis, que caracterizam o TBUT. A Figura 4.15 apresenta um resultado para um olho saudável, que os dados do paciente se mantêm dentro da normalidade; e um resultado para um olho seco, que apresenta o rompimento precoce do filme lacrimal.

Figura 4.15 – Resultado da determinação do TBUT. (a) olho saudável; (b) olho acometido (TBUT = 1,77 s).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Além do TBUT, a severidade do quadro de olho seco do indivíduo é uma informação clínica importante, e que pode guiar as decisões relacionadas ao tratamento da doença. Levando em consideração o gráfico obtido, a área, A , entre a curva que representa o dado e a reta s_{σ_r} , definida por $\sigma_r/3$, pode ser obtida como:

$$A = \sum_{i=TBUT}^T [(TFSQ_{ACC}(t_i) - s_{\sigma_r}(t_i)) \Delta t_i], \quad (4.13)$$

em que T é o tempo total do exame, t_i representa o tempo em que o *frame* foi capturado, e $\Delta t_i = \frac{1}{8}$, uma vez que, embora o equipamento capture imagens a 30Hz , por questões de desempenho, são considerados oito *frames* a cada segundo para a análise. Assim, a severidade do ressecamento do filme lacrimal, definida como S , é calculada como:

$$S = \frac{A}{TBUT} \quad (4.14)$$

O valor S é adimensional, e quanto maior, mais severo é o quadro de olho seco do indivíduo. Esta medida pode ser utilizada para avaliar a eficácia de determinado tratamento, uma vez que se a qualidade da lágrima melhora, a curva tende a ser menos inclinada e, conseqüentemente, o valor de S será menor. A região hachurada na Figura 4.16 ilustra a área considerada.

Figura 4.16 – Área considerada para o cálculo de severidade.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.8 Testes clínicos e métricas utilizadas

Os testes clínicos realizados para a validação deste projeto foram feitos por um médico oftalmologista, e contou com 27 exames coletados de 15 pacientes diferentes. Dentre os olhos analisados, sete são saudáveis, e 20 apresentam ressecamento do filme lacrimal em diferentes graus. Foram considerados secos os olhos que apresentaram $TBUT < 10\text{s}$.

Para a avaliação do método, foram calculadas a sensibilidade e a especificidade. Clinicamente, a sensibilidade de um método indica sua capacidade de diagnosticar corretamente os doentes. Para isso, são levados em consideração o número de resultados positivos para a doença quando, de fato, há a ocorrência dela (verdadeiros positivos, ou VP), e o número de resultados negativos quando, na verdade, há a presença da doença (falsos negativos, ou FN). A especificidade, por sua vez, indica a capacidade de diagnosticar corretamente os indivíduos sadios e, para isso, leva em conta o número de resultados negativos para a doença na ausência dela (verdadeiros negativos, ou VN), e o número de resultados positivos quando, na verdade, não há a ocorrência da doença (falsos positivos, ou FP). Esses indicadores são calculados como:

$$s = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{e} \quad e = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.15)$$

O teste ideal é aquele que apresenta 100% de sensibilidade e especificidade. Na prática, no entanto, este caso raramente ocorre, uma vez que a tentativa de melhorar a sensibilidade frequentemente tem o efeito de diminuir a especificidade.

RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos pelo método de análise do filme lacrimal implementado neste projeto. Os valores encontrados para o TBUT dos exames utilizados foram validados por um médico oftalmologista que participou do processo, e auxiliou na determinação dos parâmetros necessários. Apesar de não haver, na literatura, um consenso em relação ao tempo que caracteriza um olho seco, neste trabalho foram considerado secos os olhos que apresentaram $TBUT < 10s$, como mencionado na Seção 4.8. Adicionalmente, foram considerados severos aqueles que apresentaram $TBUT < 3s$; significativos, quando $3s \leq TBUT < 5s$; e leves aqueles que $5s \leq TBUT < 10s$.

O método apresentado foi capaz de identificar a ruptura do filme lacrimal e, consequentemente, determinar o TBUT, em casos de diferentes graus de severidade do problema. A Figura 5.1a apresenta o gráfico obtido em um caso em que o indivíduo possui olhos saudáveis, e que não há instabilidade do filme lacrimal. É possível observar que a linha azul, que representa os dados do exame, se mantém, dentro da região delimitada pela linha tracejada em vermelho, que representa o limite da normalidade do exame. Ao analisar os *frames* do exame, que são apresentados nas Figuras 5.1b e 5.1c, o cenário representado pelo gráfico se confirma, uma vez que tanto o *frame* inicial quanto o final não apresentam sinais de instabilidade.

No caso da ocorrência de ressecamento leve, o método também foi capaz de identificar o TBUT. A Figura 5.2 ilustra o resultado de um exame no qual o indivíduo apresenta uma leve instabilidade do filme lacrimal que causa distorções gradativas nos anéis, tornando-se características próximo aos 10s de exame. Os *frames* exibidos nas Figuras 5.2b, 5.2c e 5.2d evidenciam o padrão dos anéis em diferentes momentos, e é possível observar que as distorções existentes no instante em que o método determina o TBUT se agravam ao final do exame, tornando-se mais evidentes, e confirmando o comportamento assumido pela curva.

Para os casos de ruptura do filme lacrimal entre 3 e 5 segundos, caracterizando um olho seco significativo, o método demonstrou ser capaz de identificar o TBUT. O paciente representado pelo gráfico da Figura 5.3a apresenta um ressecamento do filme lacrimal significativo, e as distorções dos anéis evoluem rapidamente ao longo do tempo. Na Figura 5.3b, é possível observar que os anéis já apresentam uma leve distorção, principalmente na região inferior, no início do exame. Esta situação se agrava ao longo do tempo e no TBUT as distorções são mais evidentes (ver Figura 5.3c). No final do exame, os anéis encontram-se bastante distorcidos.

A Figura 5.4 apresenta os resultados obtidos para um olho com ressecamento severo do filme lacrimal, que foi bem identificado pelo método. Trata-se de um caso em que o res-

secamento se inicia muito precocemente, após a abertura dos olhos. É possível observar que o gráfico apresentado na Figura 5.4a retrata esta situação, indicando um TBUT de 0.81 s. Os *frames* nos momentos inicial, do TBUT e final são apresentados nas Figuras 5.4b, 5.4c e 5.4d, respectivamente.

A sensibilidade obtida foi de 100%, indicando que sempre que o paciente apresentar a doença, o método é capaz de identificá-la. A especificidade, por sua vez, foi de 67%, o que significa que em alguns casos o método pode gerar falsos positivos, ou seja, indicar a ocorrência do ressecamento em um olho saudável.

Os gráficos na Figura 5.5 ilustram dois exames distintos, coletados dos dois olhos do mesmo paciente, e que apresentam o mesmo valor de TBUT. Apesar de os valores coincidirem, o olho representado no gráfico da Figura 5.5b apresenta um ressecamento mais intenso e mais rápido em relação ao olho representado na Figura 5.5a. Isto pode ser observado pela inclinação da curva azul dos gráficos, e quantificado pela medida de severidade, S , proposta neste trabalho. No caso do ressecamento mais lento, observou-se um valor de severidade $S = 21.3$; no caso mais rápido, por sua vez, $S = 51.8$.

Embora o método proposto tenha apresentado uma especificidade mais baixa em relação a outras técnicas existentes, o valor de 67% ainda é notável. Em contrapartida, a sensibilidade obteve um aumento considerável, com valor final de 100%, o que permite que todos os casos em que ocorre o ressecamento do filme lacrimal sejam detectados, diferentemente de outros métodos. A medida de severidade, por sua vez, pode fornecer informações úteis ao profissional, na avaliação da eficácia de determinado tratamento, pois muitas vezes, embora possa não haver mudanças no TBUT do indivíduo, a taxa de ressecamento pode ser alterada, indicando a melhora ou não do quadro do paciente.

(a)

(b)

(c)

Figura 5.1 – Resultados de um indivíduo com olhos saudáveis. (a) gráfico do exame; (b) *frame* inicial; (c) *frame* final.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 5.2 – Resultados de um indivíduo com olho seco de grau leve. (a) gráfico do exame; (b) *frame* inicial; (c) *frame* em 9.28s de exame (TBUT); (d) *frame* final.

Fonte: Elaborada pelo autor.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 5.3 – Resultados de um indivíduo com olho seco de grau significativo. (a) gráfico do exame; (b) *frame* inicial; (c) *frame* em 3.32 s de exame (TBUT); (d) *frame* final.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 5.4 – Resultados de um indivíduo com olho seco de grau severo. (a) gráfico do exame; (b) *frame* inicial; (c) *frame* em 0.81 s de exame (TBUT); (d) *frame* final.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 5.5 – Análise da severidade, S . (a) caso com severidade $S = 21.3$; (b) caso com severidade $S = 51.8$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho foi desenvolvido um método não-invasivo de análise da estabilidade do filme lacrimal, capaz de determinar o TBUT levando em consideração as alterações morfológicas sofridas ao longo do tempo nos anéis do disco de Plácido presentes em imagens de videoce-ratoscopia. Além disso, foi proposta uma medida que quantifica a severidade do quadro de ressecamento do olho avaliado, fornecendo um parâmetro importante que pode ser usado para o acompanhamento da eficácia de tratamentos.

O método desenvolvido dispensa a necessidade da supressão forçada de piscadas du-rante a execução do exame, pois contém um algoritmo capaz de identificar e eliminar *frames* relacionados ao momento da ocorrência da piscada. Além disso, para maximizar o número de anéis considerados na análise e, consequentemente, ser capaz de identificar quebras ocorridas mesmo em anéis periféricos, é realizada a determinação automática da área de análise, remo- vendo interferências causadas por cílios e sombras, que podem comprometer a qualidade dos resultados.

Devido aos resultados do algoritmo de detecção de bordas proposto, foi possível identi- ficar, com precisão, as distorções ocorridas nos anéis e viabilizou o cálculo correto do índice TFSQ em cada ponto da imagem, fornecendo dados consistentes para a análise. Considerando isto, foi possível desenvolver uma análise para determinar o TBUT, que se baseia na evolução das distorções dos anéis ao longo do tempo, tomando como referência o comportamento do filme lacrimal em olhos saudáveis.

Os resultados obtidos referentes à determinação do TBUT indicam sensibilidade de 100%, ou seja, a abordagem utilizada foi capaz de detectar a ocorrência do ressecamento precoce do filme lacrimal em todos os casos. Este valor de sensibilidade representa um ganho significativo em relação aos trabalhos já existentes, nos quais este índice é de, no máximo, 92%. A especificidade, por sua vez, foi de 67%, indicando que em alguns casos, o método pode indicar a ocorrência de olho seco, ainda que o indivíduo possua olhos saudáveis. Esse valor, embora seja mais baixo comparado a algumas técnicas, ainda é um valor notável, e dentro da média obtida por outros trabalhos.

A medida de severidade, desenvolvida para quantificar a taxa de ressecamento do filme lacrimal ao longo do tempo, apresentou resultados coerentes aos quadros clínicos avaliados. Esta medida, apesar de necessitar de mais estudos para ser validada, indicou ser bastante útil para a avaliação da eficácia de tratamentos adotados, pois é possível medir o nível de ressecamento do

olho e, muitas vezes, embora não haja mudanças no TBUT após um período de tratamento, a taxa de ressecamento pode diminuir, indicando uma melhora no quadro do indivíduo.

Por tratar-se de uma doença de múltiplos fatores, e com sintomas variados, o diagnóstico preciso da síndrome do olho seco pode ser complexo, e necessitar de avaliações clínicas e de exames complementares, sendo o valor do TBUT uma informação importante, que pode auxiliar neste processo. Dessa forma, o método apresentado neste trabalho insere-se como uma ferramenta de grande utilidade para a comunidade médica, que pode contribuir para o auxílio ao diagnóstico.

Os próximos passos no desenvolvimento deste projeto são o estudo da medida de severidade, e o aperfeiçoamento do método de análise, que determina o TBUT, de forma a melhorar sua especificidade, mantendo a alta sensibilidade. Por tratar-se de um problema de reconhecimento de padrões, métodos de Aprendizado de Máquina podem ser explorados e apresentar bons resultados na determinação do TBUT.

REFERÊNCIAS

- 1 CRAIG, J. P. *et al.* Tfos dewes ii definition and classification report. *The Ocular Surface*, Elsevier, v. 15, n. 3, p. 276–283, 2017.
- 2 TSUBOTA, K. *et al.* Design and conduct of clinical trials: report of the clinical trials subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocular Surface*, Ethis Communications, Inc., v. 5, n. 2, p. 153–162, 2007.
- 3 KARAKUS, S. *et al.* Impact of dry eye on prolonged reading. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 95, n. 12, p. 1105–1113, 2018.
- 4 STAPLETON, F. *et al.* Tfos dewes ii epidemiology report. *The Ocular Surface*, Elsevier, v. 15, n. 3, p. 334–365, 2017.
- 5 WOLFFSOHN, J. S. *et al.* Tfos dewes ii diagnostic methodology report. *The Ocular Surface*, Elsevier, v. 15, n. 3, p. 539–574, 2017.
- 6 SHIMAZAKI, J. *et al.* Meibomian gland dysfunction in patients with sjögren syndrome. *Ophthalmology*, Elsevier, v. 105, n. 8, p. 1485–1488, 1998.
- 7 LEMP, M. A. *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*, LWW, v. 31, n. 5, p. 472–478, 2012.
- 8 VISO, E.; GUDE, F.; RODRÍGUEZ-ARES, M. T. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in spain. *Cornea*, LWW, v. 30, n. 1, p. 1–6, 2011.
- 9 TONG, L. *et al.* Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 51, n. 7, p. 3449–3454, 2010.
- 10 ACHTSIDIS, V. *et al.* Dry eye and clinical disease of tear film, diagnosis and management. *European Ophthalmic Review*, v. 8, n. 1, p. 17–22, 2014.
- 11 SHEPPARD, A. L.; WOLFFSOHN, J. S. Digital eye strain: prevalence, measurement and amelioration. *The Brithish Medical Journal Open Ophthalmology*, BMJ Specialist Journals, v. 3, n. 1, p. e000146, 2018.
- 12 BAZEER, S. *et al.* The relationship between occupation and dry eye. *The Ocular Surface*, Elsevier, v. 17, n. 3, p. 484–490, 2019.
- 13 ELHUSSEINY, A. M. *et al.* New approaches for diagnosis of dry eye disease. *International Journal of Ophthalmology*, Press of International Journal of Ophthalmology, v. 12, n. 10, p. 1618, 2019.
- 14 PRYDAL, J. I. *et al.* Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 33, n. 6, p. 2006–2011, 1992.

- 15 PRYDAL, J. I.; CAMPBELL, F. W. Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 33, n. 6, p. 1996–2005, 1992.
- 16 KING-SMITH, P. E. *et al.* The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 41, n. 11, p. 3348–3359, 2000.
- 17 NICHOLS, B.; CHIAPPINO, M.; DAWSON, C. Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 26, n. 4, p. 464–473, 1985.
- 18 NICHOLS, K. K. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 52, n. 4, p. 1922–1929, 2011.
- 19 CRAIG, J. P.; TOMLINSON, A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optometry and Vision Science*, Williams & Wilkins, v. 74, n. 1, p. 8–13, 1997.
- 20 ALONSO-CANEIRO, D. *et al.* Diagnosing dry eye with dynamic-area high-speed videokeratoscopy. *Journal of Biomedical Optics*, International Society for Optics and Photonics, v. 16, n. 7, p. 076012, 2011.
- 21 NORN, M. Desiccation of the precorneal film: I. corneal wetting-time. *Acta Ophthalmologica*, Wiley Online Library, v. 47, n. 4, p. 865–880, 1969.
- 22 LEMP, M. A. *et al.* The precorneal tear film: I. factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Archives of Ophthalmology*, American Medical Association, v. 83, n. 1, p. 89–94, 1970.
- 23 MENGHER, L. S. *et al.* Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 4, n. 1, p. 9–12, 1985.
- 24 MOOI, J. K. *et al.* Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Contact Lens and Anterior Eye*, Elsevier, v. 40, n. 3, p. 170–174, 2017.
- 25 DOWNIE, L. E. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 56, n. 12, p. 7260–7268, 2015.
- 26 LLORENS-QUINTANA, C.; SZCZESNA-ISKANDER, D.; ISKANDER, D. R. Supporting dry eye diagnosis with a new method for noninvasive tear film quality assessment. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 96, n. 2, p. 103–110, 2019.
- 27 LEMP, M.; BLACKMAN, H. Ocular surface defense mechanisms. *Annals of Ophthalmology*, v. 13, n. 1, p. 61–63, 1981.
- 28 WOLFF, E. *The anatomy of the eye and orbit*:: including the central connections, development, and comparative anatomy of the visual apparatus. [S.l.]: Blakiston, 1948.
- 29 HOLLY, F. J. Tear film physiology. *Optometry and Vision Science*, Lippincott Williams Wilkins, v. 57, n. 4, p. 252–257, 1980.

- 30 WOLFF, E. The muco-cutaneous junction of the lidmargin and the distribution of the tear fluid. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*, v. 66, p. 291–308, 1946.
- 31 DOANE, M. G. Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye tear film. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes*. Springer, v.350, p. 489–493, 1994. DOI: 10/1007/978-1-4615-2417-5-85.
- 32 KING-SMITH, E. *et al.* The thickness of the tear film. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 29, n. 4-5, p. 357–368, 2004.
- 33 BRON, A. *et al.* Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*, Elsevier, v. 78, n. 3, p. 347–360, 2004.
- 34 GIPSON, I. K. Distribution of mucins at the ocular surface. *Experimental Eye Research*, Elsevier, v. 78, n. 3, p. 379–388, 2004.
- 35 GOVINDARAJAN, B.; GIPSON, I. K. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Experimental Eye Research*, Elsevier, v. 90, n. 6, p. 655–663, 2010.
- 36 CHEN, H.-B. *et al.* Structure and composition of rat precorneal tear film. a study by an in vivo cryofixation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 38, n. 2, p. 381–387, 1997.
- 37 CHER, I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *The Ocular Surface*, Elsevier, v. 6, n. 2, p. 79–86, 2008.
- 38 DAVIDSON, H. J.; KUONEN, V. J. The tear film and ocular mucins. *Veterinary Ophthalmology*, Wiley Online Library, v. 7, n. 2, p. 71–77, 2004.
- 39 JORDAN, D. R.; ANDERSON, R. B.; MAMALIS, N. Accessory lacrimal glands. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, SLACK Incorporated, v. 21, n. 2, p. 146–147, 1990.
- 40 IWATA, S. Chemical composition of the aqueous phase. *International Ophthalmology Clinics*, LWW, v. 13, n. 1, p. 29–46, 1973.
- 41 DRIVER, P. J.; LEMP, M. A. Meibomian gland dysfunction. *Survey of Ophthalmology*, Elsevier, v. 40, n. 5, p. 343–367, 1996.
- 42 OPTICIAN. *Career-long support for optical professionals*. Essential contact lens practice 5 - Assessment of the tear film. 2020. Disponível em: <https://www.opticianonline.net/cet-archive/5865>. Acesso em: 22/03/2020.
- 43 GILBARD, J. P.; ROSSI, S. R.; HEYDA, K. G. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology*, Elsevier, v. 96, n. 8, p. 1180–1186, 1989.
- 44 LEMP, M. A.; FOULKS, G. N. The definition and classification of dry eye disease. *Ocular Surface*, v. 5, n. 2, p. 75–92, 2007.
- 45 VERSURA, P.; PROFAZIO, V.; CAMPOS, E. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 35, n. 7, p. 553–564, 2010.

- 46 LEMP, M. A. *et al.* Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier, v. 151, n. 5, p. 792–798, 2011.
- 47 SULLIVAN, B. D. *et al.* An objective approach to dry eye disease severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 51, n. 12, p. 6125–6130, 2010.
- 48 SULLIVAN, B. D. *et al.* Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea*, LWW, v. 31, n. 9, p. 1000–1008, 2012.
- 49 UTINE, C. A. *et al.* Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary sjögren's syndrome. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 36, n. 8, p. 683–690, 2011.
- 50 WANG, J. *et al.* Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 47, n. 10, p. 4349–4355, 2006.
- 51 MAINSTONE, J. C.; BRUCE, A. S.; GOLDING, T. R. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 15, n. 6, p. 653–661, 1996.
- 52 GOLDING, T. R. *et al.* Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea*, New York, NY: Masson Pub. USA, c1982-, v. 16, n. 6, p. 649–661, 1997.
- 53 NICHOLS, K. K.; MITCHELL, G. L.; ZADNIK, K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, LWW, v. 23, n. 3, p. 272–285, 2004.
- 54 KASHIMA, T. *et al.* Resolution of persistent corneal erosion after administration of topical rebamipide. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, Dove Press, v. 6, p. 1403, 2012.
- 55 AKIYAMA, R.; USUI, T.; YAMAGAMI, S. Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anterior segment swept source optical coherence tomography. *Cornea*, LWW, v. 34, p. S115–S120, 2015.
- 56 ALTAN-YAYCIOGLU, R. *et al.* Optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus: correlation with schirmer test and tear-film breakup time. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 38, n. 7, p. 736–742, 2013.
- 57 ARRIOLA-VILLALOBOS, P. *et al.* Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with keratograph and agreement with fourier-domain optical-coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*, BMJ Publishing Group Ltd, v. 99, n. 8, p. 1120–1125, 2015.
- 58 BAEK, J.; DOH, S. H.; CHUNG, S. K. Comparison of tear meniscus height measurements obtained with the keratograph and fourier domain optical coherence tomography in dry eye. *Cornea*, LWW, v. 34, n. 10, p. 1209–1213, 2015.
- 59 BARTUZEL, M. M.; SZCZESNA-ISKANDER, D. H.; ISKANDER, D. R. Automatic dynamic tear meniscus measurement in optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express*, Optical Society of America, v. 5, n. 8, p. 2759–2768, 2014.
- 60 CANAN, H. *et al.* Interexaminer reproducibility of optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus. *Current Eye Research*, Taylor & Francis, v. 39, n. 12, p. 1145–1150, 2014.

- 61 CHAN, H. H. *et al.* Repeatability of tear meniscus evaluation using spectral-domain cirrus® hd-oct and time-domain visante® oct. *Contact Lens and Anterior Eye*, Elsevier, v. 38, n. 5, p. 368–372, 2015.
- 62 CHEN, Q. *et al.* Upper and lower tear menisci in sjögren's syndrome dry eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 52, n. 13, p. 9373–9378, 2011.
- 63 CUI, L. *et al.* Age-related changes in tear menisci imaged by optical coherence tomography. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 88, n. 10, p. 1214–1219, 2011.
- 64 CZAJKOWSKI, G. *et al.* Tear meniscus measurement by spectral optical coherence tomography. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 89, n. 3, p. 336–342, 2012.
- 65 HUANG, Z.; MENG, H. Application of tear meniscus measurement by anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis of dry eye. *Eye Science*, v. 27, n. 4, p. 217–219, 2012.
- 66 IBRAHIM, O. M. *et al.* Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology*, Elsevier, v. 117, n. 10, p. 1923–1929, 2010.
- 67 QIU, X. *et al.* The diagnostic significance of fourier-domain optical coherence tomography in sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmologica*, Wiley Online Library, v. 90, n. 5, p. e359–e366, 2012.
- 68 QIU, X. *et al.* Age-related variations of human tear meniscus and diagnosis of dry eye with fourier-domain anterior segment optical coherence tomography. *Cornea*, LWW, v. 30, n. 5, p. 543–549, 2011.
- 69 SHEN, M. *et al.* Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 50, n. 6, p. 2722–2726, 2009.
- 70 SHEN, M. *et al.* Diurnal variation of upper and lower tear menisci. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier, v. 145, n. 5, p. 801–806, 2008.
- 71 SU, T. Y. *et al.* Correlations among ocular surface temperature difference value, the tear meniscus height, schirmer's test and fluorescein tear film break up time. *British Journal of Ophthalmology*, BMJ Publishing Group Ltd, v. 99, n. 4, p. 482–487, 2015.
- 72 TITTLER, E. H. *et al.* Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using fourier-domain oct in patients with dry eye. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, Slack Incorporated, v. 42, n. 5, p. 423–427, 2011.
- 73 WANG, C. *et al.* Application of anterior segment optical coherence tomography for measuring the tear meniscus height in the diagnosis of dry eye diseases. *[Zhonghua yan ke za zhi] Chinese Journal of Ophthalmology*, v. 45, n. 7, p. 616–620, 2009.
- 74 ZHOU, S. *et al.* Reproducibility of tear meniscus measurement by fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, Slack Incorporated, v. 40, n. 5, p. 442–447, 2009.

- 75 BANDLITZ, S.; PULT, H. Advances in tear film assessment. *Optometry Practice*, v. 17, p. 81–90, 2016.
- 76 BANDLITZ, S. *et al.* A new portable digital meniscometer. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 91, n. 1, p. e1–e8, 2014.
- 77 FISCHER, F.; WIEDERHOLT, M. Human precorneal tear film ph measured by microelectrodes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Springer, v. 218, n. 3, p. 168–170, 1982.
- 78 MONCHY, I. de *et al.* Combination of the schirmer i and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with sjögren's syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 52, n. 8, p. 5167–5173, 2011.
- 79 PATEL, S. *et al.* The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic and Physiological Optics*, Wiley Online Library, v. 18, n. 6, p. 471–476, 1998.
- 80 PULT, H.; PURSLOW, C.; MURPHY, P. J. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye*, Nature Publishing Group, v. 25, n. 4, p. 502–510, 2011.
- 81 CHO, P. The cotton thread test:: a brief review and a clinical study of its reliability on hong kong-chinese. *Optometry and Vision Science: official publication of the American Academy of Optometry*, v. 70, n. 10, p. 804–808, 1993.
- 82 TOMLINSON, A.; BLADES, K. J.; PEARCE, E. I. What does the phenol red thread test actually measure? *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 78, n. 3, p. 142–146, 2001.
- 83 KING-SMITH, P. E.; HINEL, E. A.; NICHOLS, J. J. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 51, n. 5, p. 2418–2423, 2010.
- 84 BRON, A. J. *et al.* Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocular Surface*, Ethis Communications, Inc., v. 5, n. 2, p. 108–152, 2007.
- 85 TURNER, A. W.; LAYTON, C. J.; BRON, A. J. Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, Wiley Online Library, v. 33, n. 4, p. 351–355, 2005.
- 86 SMITH, J.; NICHOLS, K. K.; BALDWIN, E. K. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea*, LWW, v. 27, n. 6, p. 656–662, 2008.
- 87 GRAHAM, J. E. *et al.* Attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Ophthalmic Research*, Karger Publishers, v. 43, n. 1, p. 11–17, 2010.
- 88 CARDONA, G. *et al.* Knowledge and use of tear film evaluation tests by spanish practitioners. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 88, n. 9, p. 1106–1111, 2011.
- 89 DOWNIE, L. E.; KELLER, P. R.; VINGRYS, A. J. An evidence-based analysis of australian optometrists' dry eye practices. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 90, n. 12, p. 1385–1395, 2013.

- 90 CEBREIRO, E. *et al.* Automation of the tear film break-up time test. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON APPLIED SCIENCES IN BIOMEDICAL AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES, 4th, 2011. *Proceedings [...]*. [S.l.], 2011. p. 1–5.
- 91 RAMOS, L. *et al.* Analysis of parameters for the automatic computation of the tear film break-up time test based on cclru standards. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier, v. 113, n. 3, p. 715–724, 2014.
- 92 LIN, H.; YIU, S. C. Dry eye disease: a review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi Journal of Ophthalmology*, Elsevier, v. 28, n. 3, p. 173–181, 2014.
- 93 NEMETH, J. *et al.* High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 43, n. 6, p. 1783–1790, 2002.
- 94 KOJIMA, T. *et al.* A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 45, n. 5, p. 1369–1374, 2004.
- 95 ISKANDER, D. R.; COLLINS, M. J. Applications of high-speed videokeratoscopy. *Clinical and Experimental Optometry*, Wiley Online Library, v. 88, n. 4, p. 223–231, 2005.
- 96 ALONSO-CANEIRO, D.; ISKANDER, D. R.; COLLINS, M. J. Assessment of tear film surface quality using dynamic-area high-speed videokeratoscopy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 56, n. 5, p. 1473–1481, 2009.
- 97 GUMUS, K. *et al.* Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 52, n. 1, p. 456–461, 2011.
- 98 ALONSO-CANEIRO, D. *et al.* Application of texture analysis in tear film surface assessment based on videokeratoscopy. *Journal of Optometry*, Elsevier, v. 6, n. 4, p. 185–193, 2013.
- 99 SZCZESNA-ISKANDER, D. H.; ALONSO-CANEIRO, D.; ISKANDER, D. R. Objective measures of pre-lens tear film dynamics versus visual responses. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 93, n. 8, p. 872–880, 2016.
- 100 LLORENS-QUINTANA, C.; ISKANDER, D. R. Assessment of tear film using videokeratoscopy based on fractal dimension. *Optometry and Vision Science*, LWW, v. 95, n. 1, p. 32–42, 2018.
- 101 GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Digital image processing*. [S.l.]: Prentice hall Upper Saddle River, 2002.
- 102 ROBERTS, L. G. *Machine perception of three-dimensional solids*. 1963.83p. Thesis (Doctor of Philosophy) – Massachusetts Institute of Technology. 1963.
- 103 PREWITT, J. M. Object enhancement and extraction. *Picture Processing and Psychopictorics*, Academic Press New York, v. 10, n. 1, p. 15–19, 1970.
- 104 SOBEL, I. *Camera models and machine perception*. 121 th.ed. Stanford: Stanford University, 1972.89p.
- 105 LEE, C.-J.; WANG, S.-D. Fingerprint feature extraction using gabor filters. *Electronics Letters*, IET, v. 35, n. 4, p. 288–290, 1999.

- 106 SHEN, L.; KOT, A.; KOO, W. Quality measures of fingerprint images. INTERNATIONAL CONFERENCE ON AUDIO AND VIDEO-BASED BIOMETRIC AUTHENTICATION, 2001. *Proceedings [...]*. Berlin, 2001. p. 266–271.
- 107 HAMAMOTO, Y. *et al.* A gabor filter-based method for recognizing handwritten numerals. *Pattern Recognition*, Elsevier, v. 31, n. 4, p. 395–400, 1998.
- 108 WELDON, T. P.; HIGGINS, W. E.; DUNN, D. F. Efficient gabor filter design for texture segmentation. *Pattern Recognition*, Citeseer, v. 29, n. 12, p. 2005–2015, 1996.
- 109 MA, W.-Y.; MANJUNATH, B. S. Edgeflow: a technique for boundary detection and image segmentation. *IEEE Transactions on Image Processing*, IEEE, v. 9, n. 8, p. 1375–1388, 2000.
- 110 KONG, W. K.; ZHANG, D.; LI, W. Palmprint feature extraction using 2-d gabor filters. *Pattern Recognition*, Elsevier, v. 36, n. 10, p. 2339–2347, 2003.
- 111 DAUGMAN, J. G. Uncertainty relation for resolution in space, spatial frequency, and orientation optimized by two-dimensional visual cortical filters. *Journal of the Optical Society of America A*, Optical Society of America, v. 2, n. 7, p. 1160–1169, 1985.
- 112 SCHÄCK, T. *et al.* A procedure to locate the eyelid position in noisy videokeratoscopic images. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, Springer, v. 2016, n. 1, p. 136, 2016.
- 113 GRAUMAN, K. *et al.* Communication via eye blinks-detection and duration analysis in real time. IEEE COMPUTER SOCIETY CONFERENCE ON COMPUTER VISION AND PATTERN RECOGNITION, CVPR 2001. *Proceedings [...]*. Kauai, HI, USA, 2001. v. 1, p. I–I.
- 114 ALONSO-CANEIRO, D.; ISKANDER, D. R.; COLLINS, M. J. Estimating corneal surface topography in videokeratoscopy in the presence of strong signal interference. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 55, n. 10, p. 2381–2387, 2008.
- 115 GALE, A. G.; SALANKAR, S. A review on advance methods of feature extraction in iris recognition system. *Journal of Electrical and Electronics Engineering*, p.2278–1676, 2014, doi: 10.5897/IJCER11.046.