

José Arthur Pinto Milhomens Filho

**APLICABILIDADE DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL UTILIZANDO
DADOS DE TOMOGRAFIA CORNEANA POR MÉTODO
SCHEIMPFLUG PARA IDENTIFICAÇÃO DE CERATOCONE**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola
Paulista de Medicina, para obtenção
do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2022

José Arthur Pinto Milhomens Filho

**APLICABILIDADE DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL UTILIZANDO
DADOS DE TOMOGRAFIA CORNEANA POR MÉTODO
SCHEIMPFLUG PARA IDENTIFICAÇÃO DE CERATOCONE**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola
Paulista de Medicina, para obtenção
do Título de Mestre em Ciências.

Orientador(a):

Prof. Dr. Rossen Mihaylov
Hazarbassanov

São Paulo
2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pinto Milhomens Filho, José Arthur
APLICABILIDADE DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL
UTILIZANDO DADOS DE TOMOGRAFIA CORNEANA POR
MÉTODO SCHEIMPFLUG PARA IDENTIFICAÇÃO DE CERATOCONES /
José Arthur Pinto Milhomens Filho. - São Paulo, 2022.
xv, 70f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade Federal de São
Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em
Mestrado Profissional em Tecnologia, Gestão e Saúde do Departamento de
Oftalmologia e Ciências Visuais.

Título em inglês: APPLICABILITY OF ARTIFICIAL
INTELLIGENCE USING CORNEAL TOMOGRAPHY DATA BY THE
SCHEIMPFLUG METHOD TO IDENTIFY KERATOCONUS.

1. Ceratocone. 2. Inteligência Artificial. 3. Aprendizado de
Máquina. 4. Diagnóstico Clínico.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MESTRADO
PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, GESTÃO E SAÚDE DO
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E CIÊNCIAS VISUAIS – EPM,
UNIFESP**

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Ivan Maynard Tavares

Coordenador(a) do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. José Álvaro Pereira Gomes

José Arthur Pinto Milhomens Filho

**APLICABILIDADE DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL UTILIZANDO
DADOS DE TOMOGRAFIA CORNEANA POR MÉTODO
SCHEIMPFLUG PARA IDENTIFICAÇÃO DE CERATOCONE**

Presidente da Banca:

Prof(a). Dr(a).

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Data de aprovação: Dia/Mês/Ano

Dedicatória

Dedico esta tese de mestrado à minha família: meus pais, José Arthur Pinto Milhomens e Márcia Regina Rodrigues dos Santos Milhomens; aos meus irmãos, Pedro de Alcântara Milhomens Neto e Gabriel Rodrigues dos Santos Milhomens; à minha madrinha, Teresa Cristina Rodrigues dos Santos Franco; e à minha noiva, Pauliny Sammarco Oliveira.

Sem vosso apoio incondicional, carinho e incentivo eu não teria chegado até aqui. Se cheguei longe, foi porque vocês sempre me proporcionaram ombros de gigantes. Amo vocês!

Agradecimentos

Na realização da presente dissertação, contei com o apoio direto ou indireto de múltiplas pessoas e instituições às quais estou profundamente grato. Correndo o risco de injustamente não mencionar algum dos contributos quero deixar expresso os meus agradecimentos:

Ao orientador desta dissertação o Prof. Dr. Rossen Mihaylov Hazarbassanov, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

Aos meus pais, José Arthur Pinto Milhomens e Márcia Regina Rodrigues dos Santos Milhomens, pelo apoio incondicional e confiança em meu potencial. À minha madrinha, Teresa Cristina Rodrigues dos Santos Franco, por sempre me incentivar no ramo da pesquisa. Aos meus irmãos, Pedro de Alcântara Milhomens Neto e Gabriel Rodrigues dos Santos Milhomens, por sempre terem estado ao meu lado. À minha noiva, Pauliny Sammarco Oliveira, quem esteve comigo e me deu suporte ao longo de toda essa trajetória.

A todos os amigos e colegas que de uma forma direta ou indireta, contribuíram, ou auxiliaram na elaboração do presente estudo, pela paciência, atenção e força que prestaram em momentos menos fáceis.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi apresentado no congresso da *ARVO Annual Meeting 2022* e publicado nas revistas *IEEE Xplore* (doi: 10.1109/ACCESS.2021.3086021) e *Applied Sciences* (doi: 10.3390/app122412979).

*“Onde quer que a arte da medicina seja amada, haverá também amor
pela humanidade”.
(Hipócrates)*

Resumo

Objetivo: Determinar novas abordagens de inteligência artificial aplicadas sobre dados de tomografia do segmento anterior para prever e detectar doenças corneanas como o ceratocone e seus diferentes estágios da doença. **Métodos:** Foram avaliados dados de 5881 olhos (1726 olhos normais, 345 olhos com ceratocone subclínico, 1380 olhos com ceratocone clínico inicial, 1800 olhos com ceratocone moderado, 630 olhos com ceratocone avançado), utilizando tomografia de córnea por método Scheimpflug. Foram implementados vários métodos de aprendizado de máquina para detectar ceratocone a partir de parâmetros de elevação, topografia e paquimetria da córnea. **Resultados:** Os parâmetros de elevação forneceram o parâmetro de área sob a curva (AUC) mais alto de 0.99 na detecção de casos de ceratocone e uma AUC de 0.88 na detecção de diferentes níveis de gravidade ao usar apenas três parâmetros corneanos mais promissores, incluindo raio de curvatura mínimo, excentricidade da córnea e asfericidade da córnea. A abordagem com técnica híbrida de associação de métodos de aprendizado computacional determinou otimização dos resultados de detecção de ceratocone em relação aos métodos aplicados isoladamente, alcançando acurácia de 97,03% na classificação em 2 classes e de 71,02% na classificação em 3 classes. **Conclusões:** Os algoritmos desenvolvidos podem distinguir olhos Ceratocone de olhos saudáveis com alta precisão. Os oftalmologistas necessitam de um cenário mais confortável de introdução no mundo da inteligência artificial, redirecionando suas preocupações de serem substituídos pela máquina para se tornarem protagonistas nesse padrão inovador de atendimento.

Descritores: ceratocone; inteligência artificial; aprendizado de máquina; diagnóstico; medicina translacional.

Abstract

Objective: To determine new artificial intelligence approaches applied on anterior segment tomography data to predict and detect corneal diseases such as keratoconus and its different stages. **Methods:** Data obtained from 5881 eyes (1726 normal eyes, 345 eyes with subclinical keratoconus, 1380 eyes with early clinical keratoconus, 1800 eyes with moderate keratoconus, 630 eyes with advanced keratoconus) were evaluated using Scheimpflug-based corneal tomography. Several machine learning methods were implemented to detect keratoconus from corneal elevation, topography and pachymetry parameters. **Results:** Elevation parameters provided the highest area under the curve (AUC) parameter of 0.99 in detecting normal from keratoconus cases and an AUC of 0.88 in detecting different severity levels when using only three most promising corneal parameters including minimum curvature radius, eccentricity of the cornea and asphericity of the cornea. The approach with a hybrid technique of associating computational learning methods determined the optimization of keratoconus detection results in relation to the methods applied alone, reaching an accuracy of 97.03% in the classification into 2 classes and 71.02% in the classification into 3 classes. **Conclusions:** The developed algorithms can distinguish early Keratoconus eyes from healthy eyes with high accuracy. Ophthalmologists need a more comfortable scenario into the world of artificial intelligence, redirecting their concerns of being replaced by the machine to become protagonists in this innovative standard of care.

Keywords: keratoconus; artificial intelligence; machine learning; diagnosis; translational medicine.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Resumo	ix
Abstract	x
Lista de Figuras	xiii
Lista de tabelas.....	xiv
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	xv
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 CERATOCONE	17
1.2 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL	18
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 REVISÃO DA LITERATURA	22
3.1 Ceratocone (CC).....	22
3.1.1 Métodos diagnósticos de CC	23
3.2 Inteligência Artificial	24
3.2.1 Como funciona a IA?	26
3.2.2 Conceitos em ML.....	28
3.2.3 Exemplos de Algoritmos de ML	30
3.2.4 IA na Medicina	31
3.3 IA na Oftalmologia	32
3.4 Inteligência Artificial e Ceratocone	33
4 MÉTODOS.....	35
4.1 Pacientes	35
4.2 Metodologia	35
4.2.1 Softwares utilizados	36
4.3 Método híbrido: <i>Flower Pollination Algorithm</i> associado a <i>K-means</i>	39
5 RESULTADOS	42
5.1 Seleção dos parâmetros com maior poder discriminativo	42
5.2 Identificação dos algoritmos de ML com melhor performance.....	43
5.3 Estágios de doença do CC	44
5.4 Técnica Híbrida Não Supervisionada de ML para detecção de CC	45

6 DISCUSSÃO.....	47
6.1 <i>State of the Art</i>	47
6.2 Desafios.....	48
6.3 Perspectivas Futuras	50
7 CONCLUSÕES.....	52
8 REFERÊNCIAS	53
9 ANEXOS	62
Bibliografia consultada.....	67

Lista de Figuras

- Figura 1** Quadro do conceito de IA dividida em 8 definições, do livro Artificial Intelligence: A Modern Approach, 3ª edição (2009).
- Figura 2** Diagrama correlacionando diferentes conceitos em Ciências da Computação (diagrama proposto pelo autor).
- Figura 3** Modelo de rede neural (neural network – NN) no qual dados são fornecidos à máquina (input), sendo atribuídos diferentes e sequenciais interpretações aos dados a fim de atingir um objetivo (output) (diagrama proposto pelo autor).
- Figura 4** Abordagem de aprendizado de máquina proposta.
- Figura 5** Modelo proposto híbrido de detecção não supervisionada de ceratocone baseada na associação de *Flower Pollination Algorithm* e *K-means*.
- Figura 6** Alguns exemplos de polinizadores de flores: (a) processos de polinização por borboletas, (b) abelha e (c) beija-flor.
- Figura 7** AUC para divisão em 3 classes (olhos saudáveis, CC subclínico e olhos com CC clínico) considerando parâmetros de elevação, paquimetria e topografia corneanos.
- Figura 8** Métricas de AUC para os algoritmos de ML utilizados considerando as 3 etapas de divisão: 2 classes, 3 classes e 5 classes, utilizando apenas parâmetros de elevação.
- Figura 9** Curva ROC (esquerda) e a matriz de confusão (direita) do algoritmo *cubic SVM* aplicado apenas a parâmetros de elevação.
- Figura 10** Gráfico de dispersão para dois parâmetros da córnea selecionados (raio de curvatura mínimo da córnea versus excentricidade da córnea) para estadiamento do ceratocone (keratoconus – KCN) em 5 classes.
- Figura 11** Comparação de performance com técnica inovadora híbrida de ML frente a técnicas aplicadas isoladamente na detecção do ceratocone em 2 classes, 3 classes e 5 classes.

Lista de tabelas

- Tabela 1** Distribuição dos pacientes conforme classificação TKC (FFKC: *Forme fruste keratoconus* – ceratocone subclínico).
- Tabela 2** Algoritmos de ML implementados e testados neste estudo.
- Tabela 3** Características do estudo. Raio de curvatura mínimo (minimum curvature radius – MCR); excentricidade da córnea (eccentricity of the cornea – EC); asfericidade da córnea (asphericity of the cornea – AC). Os valores são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Valores p a partir de teste t estatístico para verificar se valores apresentam diferença estatística.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AC	<i>Asphericity of the Cornea</i> (asfericidade da córnea)
AUC	<i>Area Under de Curve</i> (área sob a curva)
CXL	<i>Crosslinking</i>
DL	<i>Deep Learning</i> (aprendizado profundo)
EC	<i>Eccentricity of the Cornea</i> (excentricidade da córnea)
FFKC	<i>Forme Fruste Keratoconus</i> (ceratocone subclínico)
IA	Inteligência Artificial
CC	Ceratocone
MCR	<i>Minimum Curvature Radius</i> (raio de curvatura mínimo)
ML	<i>Machine Learning</i> (aprendizado de máquinas)
NN	<i>Neural Network</i> (redes neurais)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica de Operação do Receptor)
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TKC	<i>Topographical Keratoconus Classification</i>

1.1 CERATOCONE

O ceratocone (CC) é uma doença ectásica da córnea, de caráter não inflamatório, bilateral e assimétrico, que cursa com astigmatismo irregular, secundário ao afinamento e protrusão corneano, e consequente redução da visão (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015; RABINOWITZ, 1998).

A doença se manifesta frequentemente no início da adolescência (GODEFROOIJ; DE WIT; UITERWAAL; IMHOF *et al.*, 2017; KENNEDY; BOURNE; DYER, 1986), sendo suspeitada a partir de astigmatismos refracionais elevados, por vezes resultando em uma visão que não é satisfatoriamente corrigida apenas com óculos (SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLA-COLLAR *et al.*, 2022). O surgimento das limitações impostas pelas irregularidades no formato da córnea acontecem no final da adolescência e início da vida adulta, quando frequentemente os indivíduos estão se inserindo no mercado de trabalho, representando obstáculo para que atinjam seus potenciais em suas carreiras (KYMES; WALLINE; ZADNIK; STERLING *et al.*, 2008; SAUNIER; MERCIER; GABORIAU; MALET *et al.*, 2017).

O diagnóstico do CC consiste em importante desafio imposto à comunidade médica. Há controvérsia entre as diferentes definições da doença, que resultam em prevalência heterogênea na literatura (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015), bem como ausência de ferramenta diagnóstica padrão-ouro para identificação de seus portadores.

A identificação de pacientes em fases mais iniciais da doença ganha maior importância considerando o impacto social e o momento em que a doença surge. O conceito de *forme fruste keratoconus* (FFCC) (forma subclínica de ceratocone) (HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO, 2020) é o termo mais comumente utilizado na literatura para representar um olho clínico e topograficamente normal em paciente com ceratocone assimétrico (olho contralateral com ceratocone evidente).

A reabilitação visual de portadores de CC obedece a um escalonamento de opções que variam desde a prescrição de óculos – opção menos invasiva e de menor custo –, passando pela prescrição de lentes de contato rígida, indicação de cirurgias

para implante de anéis intraestromais e, finalmente, podendo ser necessário a realização de transplante de córnea (penetrante ou lamelar) (GATZIOUFAS; SZENTMARY, 2019; SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLACOLLAR *et al.*, 2022; SHETTY; KAWERI; PAHUJA; NAGARAJA *et al.*, 2015).

O diagnóstico precoce de pacientes com ceratocone nas formas mais iniciais permite a realização do *crosslinking* (CXL) corneano (WOLLENSAK; SPOERL; SEILER, 2003), procedimento que visa prevenir a progressão de ectasias de córnea, como o ceratocone. Apesar de não ter como finalidade principal a melhora da acuidade, tem como objetivo interromper a evolução natural da doença e viabilizar que a reabilitação visual possa ser alcançada por meios mais simples e baratos (ex: óculos, lente de contato), evitando a necessidade de procedimentos mais invasivos e com eventuais comorbidades associadas (ex: transplante de córnea) (LINDSTROM; BERDAHL; DONNENFELD; THOMPSON *et al.*, 2021).

1.2 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A inteligência artificial (IA) é resultado do constante processo do ser humano em otimizar suas produções: mais resultado, em menos tempo, com o menor esforço necessário. O grande salto representado pela utilização de máquinas em trabalhos que antes eram desenvolvidos pelo ser humano foi visto no início da 1ª Revolução Industrial, com o uso de máquinas a vapor em trabalhos manuais no final do século XVIII (MORRIS, 2011). Com o desenvolvimento da tecnologia, os computadores inevitavelmente começaram a automatizar funções cognitivas com maestria, deixando seu papel complementar para flertar com uma postura substitutiva (BRYNJOLFSOON; MCAFEE, 2016). A próximo grande marco acontecerá quando se atingir o conceito de singularidade (CHALMERS, 2010; GOOD, 1966) – o desenvolvimento de uma máquina superinteligente capaz de autoaperfeiçoamento.

A IA tem em sua mais abrangente definição o conceito de mimetizar o pensamento humano. A ampla discussão de se criar uma máquina inteligente foi sumarizada por Alan Turing em 1950 (TURING, 1950), com a aplicação de um teste capaz de aferir a similaridade de uma máquina com o comportamento humano e testar a hipótese se uma máquina era capaz de pensar. Porém o termo IA data de 1956, quando John McCarthy e outros cientistas da computação se reuniram em *Dartmouth*

College (Hanover, Nova Hampshire, EUA) para um workshop que fundou o conceito de IA.

A ideia de máquinas inteligentes precede os eventos de Turing, com filósofos e matemáticos discutindo a existência de seres automatizados capazes de calcular e criar sistemas numéricos, com a referência mais antiga sendo do século XVIII nas Viagens de Gulliver (SWIFT, 2013), onde um computador (*the engine*) era capaz de auxiliar mesmo o mais limitado indivíduo em funções cognitivas.

A despeito do grande interesse despertado com esse e outros símbolos da cultura Pop, os anos 1980 foram marcados pelo que ficou conhecido como “*AI Winter*” (o “inverno” da inteligência artificial), uma vez que o entusiasmo com o tema foi freado pelas limitações impostas pela tecnologia daquela época e pela redução dos investimentos no ramo. A IA ressurgiu nos anos 1990 com novo ciclo de interesse e investimentos, ganhando grande notoriedade com eventos como a derrota do grande mestre enxadrista Garry Kasparov pelo supercomputador da IBM™ (*International Business Machines Corporation*, NY, EUA), *Deep Blue*®, na revanche em 1997. Desde então, temas, entusiasmo e investimentos na IA não pararam de crescer: robô de estimação da Sony™, Furby® e o robô humanóide artificialmente inteligente da Honda™, ASIMO® (2000); *rovers* de exploração da NASA, Spirit e *Opportunity*, navegando na superfície de Marte sem intervenção humana (2004); criação da ImageNet, base de dados de imagens para auxílio no desenvolvimento de softwares de reconhecimento de objetos (2007); desenvolvimento de carros autônomos pela Google (2009); entre outros.

As aplicações da IA se estendem desde situações mais simples de tarefas domiciliares até tarefas mais complexas de algoritmos de decisão. Também na medicina a IA abrange processos de diagnóstico, classificação e decisão de tratamento nos mais diversos ramos, como radiologia (CHILAMKURTHY; GHOSH; TANAMALA; BIVIJJI *et al.*, 2018; WANG; PENG; LU; LU *et al.*, 2017), patologia (NIAZI; PARWANI; GURCAN, 2019), mastologia (GUNDA; BASAVARAJ; SERKAD; ADINARAYAN *et al.*, 2022), medicina de emergência (LINDSEY; DALUISKI; CHOPRA; LACHAPELLE *et al.*, 2018) (TITANO; BADGELEY; SCHEFFLEIN; PAIN *et al.*, 2018), oncologia (WONG; YIP, 2018), psiquiatria (FITZPATRICK; DARCY; VIERHILE, 2017), dermatologia (ESTEVA; KUPREL; NOVOA; KO *et al.*, 2017) e cardiologia (MADANI; ARNAOUT; MOFRAD; ARNAOUT, 2018a; SHADMI; MAZO;

BREGMAN-AMITAI; ELNEKAVE, 2018). Eric Topol (RIZVI, 2021) defendeu que a aplicação da IA na Medicina pode proporcionar uma medicina de alto nível e custo-efetiva, onde médicos seriam auxiliados por rápida interpretação de dados enquanto os serviços de saúde minimizariam erros médicos.

2.1 Objetivo geral

Determinar novas abordagens de algoritmos de aprendizagem de máquina não supervisionados aplicadas sobre dados de tomografia do segmento anterior (ceratometria corneana, paquimetria óptica e elevação anterior e posterior) para prever e detectar doenças corneanas como o ceratocone e seus diferentes estágios da doença.

2.2 Objetivos específicos

Identificar quais algoritmos de aprendizagem de máquina apresentam melhor acurácia na detecção do ceratocone e em quais parâmetros se encontram as informações de maior validade para identificação do ceratocone em suas fases mais iniciais.

Determinar se algum dos modelos preditivos utilizados na identificação do ceratocone pode ser utilizado como ferramenta de classificação e estadiamento da doença.

Realizar revisão da literatura a respeito da aplicação da IA na Medicina, na Oftalmologia e no ceratocone.

Identificar e discutir os principais desafios para aplicação da IA na prática clínica, com base em princípios da medicina translacional.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Ceratocone (CC)

O ceratocone é uma ectasia corneana que afeta a qualidade da visão a partir de modificações biomecânicas da córnea (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015), determinando prejuízo funcional nas fases mais produtivas da vida (adolescência e início da vida adulta). O impacto social foi estimado por Tan et al. (TAN; NGUYEN; FENWICK; FERDI *et al.*, 2019), que relacionou a visão com melhor correção no melhor olho com o nível de independência para atividades básicas (leitura e mobilidade), enquanto a visão no pior olho seria determinante para fatores psicológicos.

A doença afeta igualmente ambos os gêneros, porém sua prevalência varia de acordo com a população estudada. Estudo russo reportou prevalência de 0,2 / 100.000 pessoas (GORSKOVA; SEVOST'IANOV, 1998), enquanto outro estudo saudita obteve o índice de 4.790 / 100.000 pessoas (NETTO; AL-OTAIBI; HAFEZI; KLING *et al.*, 2018). Além de diferenças étnicas, tal heterogeneidade de números também é influenciada pelo momento em que os estudos foram realizados: estudos mais antigos utilizaram técnicas menos sofisticadas como a presença de reflexo em tesoura à retinoscopia (KENNEDY; BOURNE; DYER, 1986) ou valores ceratométricos (JONAS; NANGIA; MATIN; KULKARNI *et al.*, 2009), resultando em uma detecção mais tardia de casos mais avançados (SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLA-COLLAR *et al.*, 2022); já estudos mais recentes, valendo-se de estratégias mais complexas associação de dados topográficos e paquimétricos (OZALP; ATALAY; YILDIRIM, 2021), permitiram identificação de portadores de doença subclínica.

A ausência de consenso na literatura para definição do ceratocone em suas fases mais iniciais (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021) dificulta a generalização e comparação entre os estudos (CHIKERE; WILSON; GRAZIADIO; VALE *et al.*, 2019). Dentre os conceitos mais utilizados estão: (1) o olho menos afetado de um paciente com ceratocone altamente assimétrico (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015); (2) o olho menos suspeito de ceratocone em paciente cujo olho contralateral apresenta diagnóstico confirmado da doença (HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO,

2020); e (3) olho com biomicroscopia e topografia normais cujo olho contralateral apresenta ceratocone confirmado (FFKC) (HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO, 2020).

Embora casos iniciais possam ser reabilitados apenas com óculos ou lentes de contato rígidas (SHETTY; KAWERI; PAHUJA; NAGARAJA *et al.*, 2015), o cenário de subdiagnóstico – ou diagnóstico tardio da doença –, gera índices de indicação de tratamentos mais agressivos para tratamento de ceratocone tão altos quanto a 3ª causa de transplantes de córnea nos EUA (MATTHAEI; SANDHAEGER; HERMEL; ADLER *et al.*, 2017). Os custos esperados do tratamento ao longo da vida de um paciente com CC, foram estimados em U\$ 25.168 (desvio-padrão $\pm$ U\$16.247), com o fator mais impactante neste valor sendo a realização de um transplante de córnea, e subsequente necessidade de retransplante (REBENITSCH; KYMES; WALLINE; GORDON, 2011).

O rastreio de pacientes com formas mais brandas de CC aliado ao monitoramento regular destes pacientes viabiliza oportunidade para evitar a progressão da doença a partir da indicação de *cross-linking* corneano (CXL) (SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLA-COLLAR *et al.*, 2022). O CXL (WOLLENSAK; SPOERL; SEILER, 2003) consiste na aplicação de riboflavina sob radiação ultravioleta-A para formação de ligações covalentes de colágeno que resultam em uma córnea mais rígida e, portanto, resistente à progressão da doença. Trata-se de procedimento minimamente invasivo que revolucionou a história natural da doença, permitindo reabilitação visual eficaz e com menor custo (óculos, lentes de contato rígidas), proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes (GATZIOUFAS; SZENTMARY, 2019; LINDSTROM; BERDAHL; DONNENFELD; THOMPSON *et al.*, 2021).

3.1.1 Métodos diagnósticos de CC

As estratégias para diagnóstico de ceratocone evoluíram desde avaliação de apenas valores ceratométricos (RABINOWITZ, 1998; REBENITSCH; KYMES; WALLINE; GORDON, 2011), para índices que utilizam a combinação de diversos parâmetros corneanos para melhorar a precisão diagnóstica (BELIN; AMBROSIO, 2013; STEINBERG; SIEBERT; KATZ; FRINGS *et al.*, 2018; VINCIGUERRA; AMBROSIO; ELSHEIKH; ROBERTS *et al.*, 2016). O desenvolvimento de novas tecnologias de imagem do segmento anterior, aliado à adoção destes scores que

reúnem dados ópticos (JAFRI; LI; YANG; RABINOWITZ, 2007; SAAD; GATINEL, 2012), tomográficos (BELIN; AMBROSIO, 2013) e biomecânicos corneanos (STEINBERG; SIEBERT; KATZ; FRINGS *et al.*, 2018; VINCIGUERRA; AMBROSIO; ELSHEIKH; ROBERTS *et al.*, 2016), não só promoveram acurácias diagnósticas cada vez melhores, mas também foram úteis para melhor entender a doença (SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLA-COLLAR *et al.*, 2022).

No entanto, o grande desafio permanece na identificação dos casos mais frustos da doença (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015). Mesmo sistemas de classificação mais comumente citados na literatura, como o Amsler-Krumeich (AMSLER, 1946) e o ABCD (BELIN; DUNCAN, 2016), não incluem uma subdivisão para estes casos. Não só por reduzida acurácia na identificação destes casos (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021), mas também pelo impacto social da identificação precoce da doença para eventual realização de CXL (LINDSTROM; BERDAHL; DONNENFELD; THOMPSON *et al.*, 2021), os esforços da comunidade científica recaem na busca por um método que seja capaz de identificar estes pacientes.

Pacientes com doença pré-clínica, frequentemente menos sintomáticos (ou por apresentarem assimetria de acometimento que permitem que o olho menos afetado não determine importante limitações de suas atividades), não raro são detectados em avaliações pré-operatórias de cirurgia refrativa (ZHAO; SHEN; JIAN; SHANG *et al.*, 2020). Em avaliação de 91 candidatos a cirurgia de PRK (*photorefractive keratectomy* – ceratectomia fotorrefrativa) com videoceratografia, foi reportado 3 casos suspeitos e 2 confirmados para ceratocone (NESBURN; BAHRI; SALZ; RABINOWITZ *et al.*, 1995).

3.2 Inteligência Artificial

Existem vários conceitos para IA que se complementam entre si, levando os autores Stuart Russel e Peter Norvig (RUSSELL; NORVIG, 2009) a valer-se de um quadro que abrangia 4 categorias a fim de solucionar a difícil tarefa de definir esse campo da ciência. A **Figura 1** engloba 8 definições ao longo de 4 categorias: pensar X agir; e de forma humana X de forma racional.

Thinking Humanly “The exciting new effort to make computers think . . . <i>machines with minds</i> , in the full and literal sense.” (Haugeland, 1985) “[The automation of] activities that we associate with human thinking, activities such as decision-making, problem solving, learning . . .” (Bellman, 1978)	Thinking Rationally “The study of mental faculties through the use of computational models.” (Charniak and McDermott, 1985) “The study of the computations that make it possible to perceive, reason, and act.” (Winston, 1992)
Acting Humanly “The art of creating machines that perform functions that require intelligence when performed by people.” (Kurzweil, 1990) “The study of how to make computers do things at which, at the moment, people are better.” (Rich and Knight, 1991)	Acting Rationally “Computational Intelligence is the study of the design of intelligent agents.” (Poole <i>et al.</i> , 1998) “AI . . . is concerned with intelligent behavior in artifacts.” (Nilsson, 1998)

Figure 1.1 Some definitions of artificial intelligence, organized into four categories.

Figura 1. Quadro do conceito de IA dividida em 4 categorias e 8 definições, do livro *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, 3ª edição (2009).

Nenhuma definição isoladamente é capaz de esgotar a definição de IA, porém, estes autores tentaram atingir essa tarefa mesclando essas definições que envolveriam a ideia de uma máquina que fosse capaz de pensar e agir de forma semelhante à mente humana, de uma forma racional – ser capaz de “agir corretamente”, de acordo com o conhecimento que possui (RUSSELL; NORVIG, 2009).

No entanto, alguns conceitos precisam ser estabelecidos para melhor entender a AI. Diferentemente da programação, na qual um algoritmo é previamente definido com base em códigos que determinarão seu processo decisório quando enfrentados situações previamente estabelecidas, na IA o algoritmo é construído pela própria máquina (CHOI; COYNER; KALPATHY-CRAMER; CHIANG *et al.*, 2020), de forma mais ou menos independente (vide seção 3.2.2 – Conceitos em IA).

Além disso, frequentemente termos como inteligência artificial, *machine learning* (ML), *neural networks* (NN) e *deep learning* (DL) são erroneamente usados de forma intercambiável, quando deveriam ser interpretados como subdivisões (**Figura 2**) de um tema maior: inteligência artificial.

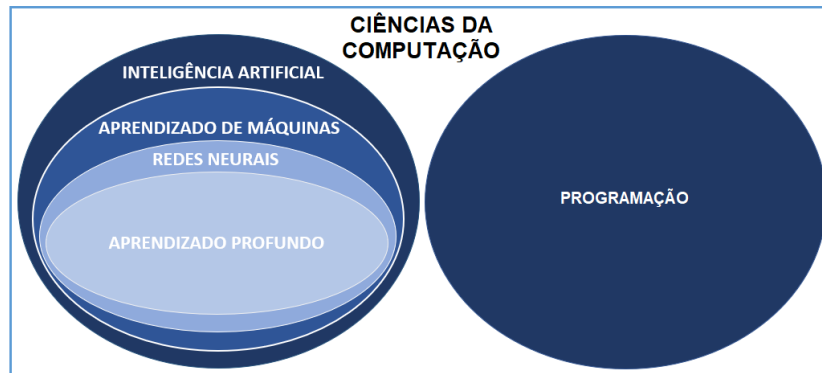


Figura 2. Diagrama correlacionando diferentes conceitos em Ciências da Computação (diagrama proposto pelo autor).

A inteligência artificial consiste em um ramo da ciências da computação no qual a máquina simula os modos de pensar e de agir da mente humana, sem ter sido especificamente programada para aquela tarefa (SAMUEL, 1959). No aprendizado de máquinas (*machine learning* – ML), a IA foca no processo de autoaprendizado, construindo um modelo preditivo a partir de um conjunto de dados fornecido (*input*) para alcançar determinado objetivo (*output*). As redes neurais (*neural networks* – NN) é são categorias de ML que se postula funcionar de maneira semelhante ao cérebro humano, de tal forma que linhas excitatórias/positivas e inibitórias/negativas atuam sequencialmente sobre um dado (*input*) para chegar a uma determinada conclusão (*output*). Enquanto o aprendizado profundo (*deep learning* – DL) consiste em uma técnica de NN na qual a máquina é capaz de ponderar quais determinantes/parâmetros (*features*) tem maior poder na interpretação dos dados (*input*) a fim de priorizá-los e automaticamente otimizar ainda mais o *output*.

3.2.1 Como funciona a IA?

O funcionamento da IA pode ser exemplificado tomando-se por base um modelo simplificado de uma NN (**Figura 3**).

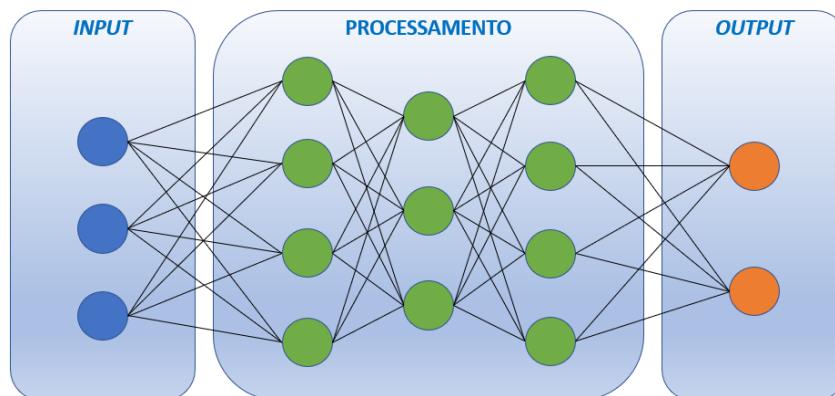


Figura 3. Modelo de rede neural (*neural network* – NN) no qual dados são fornecidos à máquina (*input*), sendo atribuídos diferentes e sequenciais interpretações aos dados a fim de atingir um objetivo (*output*) (diagrama proposto pelo autor).

A primeira etapa (*input*) compreende o fornecimento de dados dos mais variados formatos (valores, *pixels* de imagens, voz, entre outros). Os dados serão interpretados em uma série de etapas – a unidade classificadora recebe o nome de *perceptron* (ROSENBLATT, 1958) –, simulando padrões neurais de um cérebro humano com decisões excitatórias e inibitórias, culminando em um padrão de resultado (*output*) que pode variar entre formatos binários (sim/não), classificatórios, de agrupamento ou de reconhecimento de padrões (DOMINGOS, 2017).

Como exemplo prático, imagine que se deseja criar uma ferramenta de reconhecimento de gatos e cachorros. Na etapa de *input*, seriam fornecidas fotos de cachorros e de gatos, de diferentes raças, de diferentes ângulos, em diferentes ambientes. Durante a fase de processamento, diferentes parâmetros (*features*) seriam avaliados sequencialmente, como o formato das orelhas, o formato do focinho, o formato dos olhos, entre outros. A máquina após interpretação desses dados confrontados a diferentes determinantes, concluiria classificando o animal como cão ou como gato.

Entretanto, cabe ressaltar que na fase de processamento encontra-se o que é chamado de fenômeno do *black box* (KOROT; WAGNER; FAES; LIU *et al.*, 2020; RIBEIRO; SINGH; GUESTRIN, 2016; ZEILER; FERGUS, 2014) das redes neurais. A fase de processamento consiste em uma camada oculta na qual é difícil entender especificamente como os algoritmos de redes neurais interpretam os dados de entrada e quais determinantes utilizam para chegar às conclusões. Os desafios impostos e as consequências do fenômeno *black box* serão debatidos mais à frente (vide seção 6 – Discussão).

3.2.2 Conceitos em ML

Estabelecidos as principais definições relacionadas à ML e seu *modus operandi*, é ainda necessário entender alguns conceitos e classificações em ML que irão diferenciar seus algoritmos.

A primeira classificação a ser abordada divide a IA em: fraca/estreita (*weak/narrow*) e forte/geral (*strong/general*). Na primeira modalidade, IA fraca, o objetivo é específico para determinada tarefa, tendo uma melhor performance em detrimento de uma menor abrangência de funções (ex: carros autônomos), compreendendo a maior parte das modalidades do nosso cotidiano. Na segunda modalidade (forte), a IA apresenta um conceito mais abrangente, sendo capaz de pensar, planejar e resolver problemas – um conceito chamado superinteligência (BOSTROM, 2016), assemelhando-se ao previamente citado conceito de singularidade. Esta modalidade não tem representação no mundo real, sendo seus exemplos limitados a universos de ficção científica.

Durante sua construção, os modelos podem ser treinados de 3 formas: supervisionado, não supervisionado e por reforço (RUSSELL; NORVIG, 2009). Na forma supervisionada, os dados a serem fornecidos são pré-rotulados de tal forma que sirvam de exemplo para o algoritmo de ML. Quando a aprendizagem é do tipo não supervisionado, não existe pré-rotulação dos dados imputados, de tal forma que o algoritmo de ML irá identificar padrões e associações presentes nos dados inseridos. O modelo não supervisionado apresenta vantagem em relação ao supervisionado pois independe de um processamento prévio da base de dados para aprender – ao mesmo tempo que otimiza o tempo de treinamento, também se protege de um viés de pré-rotulação imprecisa. Em contrapartida, e novamente recuperando os conceitos de *black box* (vide seção 3.2.1 – Como funciona a IA), o modelo não supervisionado pode dificultar a identificação dos critérios utilizados pela IA para chegar ao *output*, o que pode reduzir a confiabilidade nos seus resultados (CHOI; COYNER; KALPATHY-CRAMER; CHIANG *et al.*, 2020). Novamente um exemplo prático, imagine um algoritmo de IA que deve diferenciar cachorros de lobos, porém ao invés de utilizar características intrínsecas dos animais, o algoritmo utilizaria informações do ambiente em que este se encontra para atingir o *output*, como por exemplo os cachorros em ambientes domésticos e os lobos em ambientes silvestres.

Como terceiro método de treinamento de algoritmos, o aprendizado por reforço seria treinado por tentativa e erro a partir de interações com o ambiente, de tal forma que reforçaria decisões que otimizassem o desempenho e excluiria aquelas que não o fizessem. Neste método, não é necessário que dados prévios (pré-rotulados ou não) sejam imputados. Um exemplo de IA com aprendizado por reforço é o Alpha Go Zero® (SILVER; SCHRITTWIESER; SIMONYAN; ANTONOGLOU *et al.*, 2017), que venceu de forma invicta (100 x 0) seu antecessor, Alpha Go®, no jogo Go (Baduk ou Weiqi), jogo chinês de estratégia de tabuleiro.

Toda construção de algoritmos de IA tem em comum as seguintes etapas: treino, validação e teste (RUSSELL; NORVIG, 2009). Durante a etapa de treino, a IA desenvolverá (de acordo com estratégia de aprendizado discutida anteriormente: supervisionado, não supervisionado ou por reforço) seu algoritmo para atingir o *output*. Em seguida, a validação acontecerá confrontado o algoritmo com dados inéditos de tal forma a confirmar que o modelo em construção é capaz de atingir o seu objetivo. Neste ponto, a estratégia mais utilizada é a *10-fold cross-validation* (FUSHIKI, 2011), na qual a base de dados é dividida em 10 partes, sendo reservado 9 partes para fase de treino e a 1 parte restante para validação, isto ocorrendo de forma sequencial, até que cada 1/10 da base de dados seja utilizada isoladamente como instrumento de validação. Por fim, a fase de teste irá avaliar a performance da estratégia de ML criada. A acurácia é geralmente aferida utilizando matrizes de confusão e suas respectivas áreas sob a curva ROC (PARK; HAN, 2018), onde o valores próximos a 1,0 tendem à perfeição, enquanto valores próximos ao valor de 0,5 indicariam performance equivalente ao acaso (considerando sistemas de classificação binária). Isto deve ser feito preferencialmente em uma base de dados externa (diferente da utilizada para treino ou para validação), para evitar que ocorra o conceito de *overfitting* (TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019), quando uma estratégia de ML apresenta alta performance quando aplicada à sua própria base de dados, porém não pode ser extrapolada para outras bases de dados (representada na Estatística convencional pelo conceito de erro tipo I – falso positivo).

Métodos de ML mais sofisticados, como os DL, apresentam ferramentas ainda mais robustas de otimização do *output*. Como dito anteriormente, os algoritmos baseados em DL são um subgrupo dos NN nos quais estratégias permitem que o algoritmo aprenda consigo mesmo maneiras de melhorar ainda mais sua

performance. O *backpropagation* (TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019) consiste em um mecanismo durante a fase de processamento do algoritmo que percorre o caminho inverso da interpretação dos dados, calculando os pesos utilizados na rede repetidas vezes. Desta forma, *features* irrelevantes do conjunto original são removidos usando critérios de seleção (*feature selection*) (SHANTHI; ARULJYOTHI; BALASUNDARAM; JANAKIRAMAN *et al.*, 2022) para melhorar a precisão e reduzir o tempo de aprendizado.

3.2.3 Exemplos de Algoritmos de ML

Métodos de ML podem ser utilizados como instrumentos de regressão dimensional de dados, de reconhecimento, de classificação e de agrupamento (RUSSELL; NORVIG, 2009). Nesta seção serão apresentados alguns exemplos e exposto suas diferenças quanto ao funcionamento dos algoritmos e como este representa o modelo preditivo. Não é intenção desta obra esgotar todos os tipos de algoritmos, tampouco esmiuçar em detalhes suas particularidades, mas expor de forma a entender como diferenciam-se entre si os principais métodos de ML empregados na Oftalmologia.

A *linear regression* (regressão linear) é um método de ML elementar, sendo uma estratégia de regressão dimensional que objetiva correlacionar uma ou mais variáveis com um único valor numérico. Sua representação matemática é uma equação com somente uma variável (como exemplo: $y = ax + b$) (JAMES; WITTEN; HASTIE; TIBSHIRANI, 2021). Já a *logistic regression* (regressão logística) é um método de classificação que correlaciona múltiplas variáveis a probabilidade de um resultado, sendo representada matematicamente por um gráfico sigmóide (não mais linear) (JAMES; WITTEN; HASTIE; TIBSHIRANI, 2021). Em termos práticos e para fim de exemplo, essas seriam estratégias úteis para se abordar sob o ponto de vista de ML a correlação de dados de peso, circunferência abdominal e níveis glicêmicos de indivíduos e a probabilidade de diagnóstico de diabetes, a partir de algoritmos como o *support vector machine* (SVM).

Estratégias baseadas em árvore de decisão (*decision tree*) e suas variantes (como o *Random forest*) podem ser utilizados tanto para fins de regressão quanto de classificação. Sua estrutura é semelhante a um fluxograma, inicia-se em um nodo raiz

com uma primeira decisão que melhor irá separar o banco de dados em 2 ou mais conjuntos. Cada divisão irá resultar em um novo nodo de decisão que irá decompor os dados em aglomerados cada vez mais homogêneos, ou finalizar em um nodo terminal capaz de prever a classe do dado em particular (CHOI; COYNER; KALPATHY-CRAMER; CHIANG *et al.*, 2020). Novamente para fins de exemplo didático, métodos como o *decision tree* seriam úteis para classificação de risco de pacientes em serviços de pronto atendimento ou para fluxogramas de decisão de terapêutica.

Uma vez que a estrutura base das NN já foi discutida na seção 3.2.1 (Como funciona a ML), será abordado uma de suas variantes: *convolutional neural networks* (CNN). Valendo-se da estrutura base das NN (semelhante às redes neurais do cérebro humano), a CNN utiliza múltiplos nodos (*perceptrons*) que mantêm correlação entre si, de tal forma que não ocorrem de forma independente. Essa é a estratégia empregada no reconhecimento de imagens, nas quais os *pixels* adjacentes decompostos de uma imagem original, conservam correlação espacial entre si ao serem analisados pela IA (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015). O exemplo mais emblemático de aplicação de CNN é o projeto ImageNET (KRIZHEVSKY; SUTSKEVER; HINTON, 2017), um banco de dados de livre acesso, que reúne mais de 14 milhões de imagens divididas em mais de 20.000 categorias, para treinamento de modelos de reconhecimento de objetos em grande escala.

3.2.4 IA na Medicina

A inteligência artificial representa importante ferramenta no arsenal a disposição da Medicina para viabilizar tratamento eficaz, eficiente, a baixo custo e acessível. Eric Topol (TOPOL, E., 2019) apresenta a IA como possível solução para o paradoxo da medicina moderna: na qual os altos investimentos e a expansão das contratações no ramo da saúde não resultaram na melhoria esperada nos desfechos dos pacientes.

Ferramentas baseadas em ML foram implementadas nas mais variadas áreas, como radiologia (CHILAMKURTHY; GHOSH; TANAMALA; BIVIJL *et al.*, 2018; WANG; PENG; LU; LU *et al.*, 2017), patologia (NIAZI; PARWANI; GURCAN, 2019), mastologia (GUNDA; BASAVARAJ; SERKAD; ADINARAYAN *et al.*, 2022), medicina de

emergência (LINDSEY; DALUISKI; CHOPRA; LACHAPELLE *et al.*, 2018; TITANO; BADGELEY; SCHEFFLEIN; PAIN *et al.*, 2018), oncologia (WONG; YIP, 2018), psiquiatria (FITZPATRICK; DARCY; VIERHILE, 2017), dermatologia (ESTEVA; KUPREL; NOVOA; KO *et al.*, 2017) e cardiologia (MADANI; ARNAOUT; MOFRAD; ARNAOUT, 2018b; SHADMI; MAZO; BREGMAN-AMITAI; ELNEKAVE, 2018). Destacam-se especialidades com diagnóstico baseado em imagens, embora uso de dados de prontuário (EICHSTAEDT; SMITH; MERCHANT; UNGAR *et al.*, 2018; PAYROVNAZIRI; CHEN; RENGIFO-MORENO; MILLER *et al.*, 2020; YOUSEFI; KIWAKI; ZHENG; SUGIURA *et al.*, 2018) também já tenham sido abordados com técnicas de ML.

Soluções baseadas em ML são capazes de entregar performances equivalentes a profissionais qualificados, em menor tempo, com menor dependência de recursos humanos e alcançar populações com escasso acesso a atendimento especializado (TOPOL, E. J., 2019). No entanto, a despeito da prerrogativa de reduzir o custo dos cuidados a saúde (GODEFROOIJ; DE WIT; UITERWAAL; IMHOF *et al.*, 2017), revisões sistemáticas sobre o tema não foram capazes de sustentar este argumento (ROSSI; FELDBERG; KROIS; SCHWENDICKE, 2022; WOLFF; PAULING; KECK; BAUMBACH, 2020a), seja por falhas metodológicas nos estudos analisados (HENDRIX; VEENSTRA; CHENG; ANDERSON *et al.*, 2022) ou por redução de custo em detrimento do desfecho dos pacientes (BREMER; BECKER; KOLOVOS; FUNK *et al.*, 2018).

3.3 IA na Oftalmologia

Assim como em outras especialidades supracitadas, a Oftalmologia vive grande excitação com a aplicação da IA, com número exponencialmente crescente de publicações relacionadas ao tema nos últimos anos (TING; FOO; YANG; SIA *et al.*, 2021; TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019). Parâmetros e imagens foram utilizados com finalidades de diagnóstico, classificação e clusterização em campos como glaucoma (LI; HE; KEEL; MENG *et al.*, 2018; THOMPSON; JAMMAL; MEDEIROS, 2019; YOUSEFI; KIWAKI; ZHENG; SUGIURA *et al.*, 2018; YOUSEFI; YOUSEFI; TAKAHASHI; HAYASHI *et al.*, 2018), retina (BROWN; CAMPBELL;

BEERS; CHANG *et al.*, 2018; DE FAUW; LEDSAM; ROMERA-PAREDES; NIKOLOV *et al.*, 2018; GRASSMANN; MENGELKAMP; BRANDL; HARSCH *et al.*, 2018; GULSHAN; PENG; CORAM; STUMPE *et al.*, 2016) e córnea (ELSAWY; ELEIWA; CHASE; OZCAN *et al.*, 2021; LOPES; ELIASY; AMBROSIO, 2019; TAHVILDARI; SINGH; SAEED, 2021).

Vários algoritmos de ML relataram alcançar precisão de nível de especialista no diagnóstico de condições ameaçadoras à visão (ABRAMOFF; LAVIN; BIRCH; SHAH *et al.*, 2018; DE FAUW; LEDSAM; ROMERA-PAREDES; NIKOLOV *et al.*, 2018; ZARBIN, 2020) ou mesmo para identificação de informações que antes não pareciam estar lá para serem percebidas, como é o caso de predição de dados demográficos como gênero do paciente somente a partir de retinografias (POPLIN; VARADARAJAN; BLUMER; LIU *et al.*, 2018). Estas técnicas tornam-se uma potencial solução na triagem em programas de saúde pública e em áreas de escassa oferta de profissionais qualificados (TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019).

3.4 Inteligência Artificial e Ceratocone

Assim como em outras áreas da Oftalmologia, o diagnóstico de ceratocone também encontrou na aplicação de técnicas de ML uma possível solução para uma doença que antes dependia da avaliação subjetiva de escassos especialistas a topografias de córnea (RABINOWITZ, 1998; SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLA-COLLAR *et al.*, 2022).

A promessa de uma solução eficiente, eficaz e mais acessível (HALLAK; AZAR, 2020), que pudesse interpretar a grande gama de dados produzidos pelas modernas técnicas de imagem do segmento anterior, criou grandes expectativas, especialmente para os casos de maior desafio diagnóstico – e os que mais se beneficiariam de um reconhecimento precoce –, os casos de FFKC (HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO, 2020).

Novos métodos de detecção do CC utilizando IA apresentaram acurácias semelhantes aos de especialistas (TING; FOO; YANG; SIA *et al.*, 2021; WU; LIU; ZHAO; GUO *et al.*, 2020; YOUSEFI; KIWAKI; ZHENG; SUGIURA *et al.*, 2018) porém com menor acurácia ao comparar casos mais iniciais da doença frente a olhos normais

(CAO; VERSPOOR; SAHEBJADA; BAIRD, 2022; MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021).

Apesar dos resultados promissores, a aplicação de algoritmos de IA no cenário clínico para a detecção de CC ainda é um desafio. Uma revisão sistemática (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021) identificou que 21/26 (81%) dos estudos incluídos na revisão não apresentavam validação externa, com risco de *overfitting* (CHOI; COYNER; KALPATHY-CRAMER; CHIANG *et al.*, 2020) e consequente limitação da extrapolação de seus resultados para o mundo real (FAES; LIU; WAGNER; FU *et al.*, 2020). Além disso, poucos estudos utilizaram dados demográficos relevantes na história natural do CC (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021) ou tentaram prever os pacientes com maior risco de progressão da doença (KATO; MASUMOTO; TANABE; SAKAI *et al.*, 2021).

4.1 Pacientes

Foram avaliados dados de 5881 olhos incluindo olhos normais e olhos com ceratocone em diferentes estágios, do Setor de Doenças Externas Oculares e Córnea do Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, utilizando o equipamento automatizado não invasivo Pentacam® (Oculus, Inc., Arlington, WA). A avaliação dos olhos foi realizada individualmente de acordo com o estadiamento da doença; houve utilização de um mesmo paciente em tempos diferentes, quando este olho mudou o estadiamento. Foram excluídos pacientes com histórico de cirurgia corneana prévia ou que apresentaram alta miopia (maior que -7,00D). O protocolo de pesquisa encontra-se aprovado de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP sob o registro 0094/2020.

4.2 Metodologia

Foram computados dados de pacientes que realizaram exame de tomografia corneana através do aparelho de Pentacam® (Oculus, Brasil) do serviço de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) entre 01 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2019. Todos os pacientes envolvidos tiveram sua identidade protegida nos termos do sigilo médico paciente, não sendo possível a identificação dos envolvidos em nenhum momento. Dados de prontuário eletrônico foram utilizados para obter dados clínicos e demográficos.

Os olhos foram distribuídos então em 5 grupos e posteriormente atribuídos marcadores clínicos com base nos índices TKC (*Topographical Keratoconus Classification*), software disponível no Pentacam®, que classifica os olhos em 5 estágios, de 0 (normal) a IV (ceratocone avançado). Os olhos foram então categorizados em 3 entidades: olhos normais (TKC 0), olhos com suspeita de CC (TKC I), olhos com ceratocone com manifestação tomográfica (TKC II), olhos com ceratocone moderado (TKC III) e olhos com ceratocone avançado (TKC IV)

(GODEFROOIJ; DE WIT; UITERWAAL; IMHOF *et al.*, 2017). A **Tabela 1** mostra a distribuição dos pacientes de acordo com a gravidade do ceratocone:

Diagnóstico	Número de olhos
Olhos saudáveis	1726
Ceratocone subclínico - FFKC (TKC I)	345
Ceratocone clínico inicial (TKC II)	1380
Ceratocone moderado (TKC III)	1800
Ceratocone avançado (TKC IV)	630

Tabela 1. Distribuição dos pacientes conforme classificação TKC (FFKC: *Forme fruste keratoconus* – ceratocone subclínico).

Foram considerados olhos normais aqueles com acuidade visual corrigida igual ou melhor que 20/20, mapa topográfico normal (*Smolek/Klyce Keratoconus Severity Index*) (SMOLEK; KLYCE, 1997), TKC equivalente a 0 (zero) (GOEBELS; EPPIG; WAGENPFEIL; CAYLESS *et al.*, 2015), BAD-D considerado normal (BELIN; AMBROSIO, 2013) e sem história de procedimento ocular prévio.

Embora não exista definição formal para o conceito de ceratocone subclínico e outras nomenclaturas são utilizadas (ex: forma frustra de ceratocone), foi utilizado o conceito mais comumente utilizado que os define como olho topograficamente normal com olho contralateral com sinais de ceratocone (HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO, 2020).

Todos os dados coletados foram obtidos sem qualquer pré-requisito. Foi selecionado um exame aleatório de cada olho e excluídos do estudo aqueles em que o índice TKC não puderem ser calculados. Foram ainda excluídas imagens cujo índice de confiabilidade para análise dos dados não atingiram o padrão estipulado pelo software do Pentacam® ("Error status" diferente de zero).

4.2.1 Softwares utilizados

Foi utilizado o programa online Matlab® (MATHWORKS, 2022) para pré-processamento dos dados e implementação dos algoritmos de ML utilizados nos estudos. Esse software é um framework integrado que permite o projeto e desenvolvimento de algoritmos de ML permitindo suporte a procedimentos de validação e teste em novos conjuntos de dados. Uma plataforma poderosa é o pacote

de ML de classificação do conjunto Matlab®, que permite ao usuário realizar operações de pré-processamento de dados, como limpeza e eliminação antes do processamento de aprendizado de máquina, dados de treinamento para diferentes tipos de arquiteturas de ML, enquanto os resultados podem ser validados usando a matriz de confusão (*confusion matrix*), curvas ROC (*receiver operator characteristic*) e outras métricas de desempenho.

A fase de pré-processamento incluiu a limpeza do conjunto de dados inicial, eliminando medições que não tinham o status de calibração apropriado marcado ou que apresentassem varreduras incompletas. Além disso, todos os parâmetros da córnea que foram calculados (e não são o resultado direto de uma medição da córnea) foram eliminados. O próximo passo foi dividir o conjunto de dados inicial em três conjuntos de dados que incluíam parâmetros da córnea para elevação, topografia e paquimetria. Esses conjuntos de dados incluem dados do mundo real que foram usados para treinar, testar e validar modelos de forma independente.

De todas as características da córnea incluídas nos três conjuntos de dados, o objetivo foi investigar quais eram os mais determinantes para identificação do paciente com ceratocone. Essa análise é ainda mais importante quando está relacionada à detecção do nível de gravidade da doença, pois pode melhorar o método de alocação de acordo com o nível de gravidade da ectasia. Essa avaliação pode afetar a forma como os níveis de gravidade do ceratocone são alocados e os diferentes parâmetros da córnea são monitorados.

A **Figura 4** mostra o fluxograma de trabalho adotado. A abordagem de ML inclui a divisão do conjunto de dados inicial em conjuntos de dados de elevação, topografia e paquimetria, limpeza e eliminação de dados, seleção de recursos, validação de algoritmos de ML e avaliação de desempenho.

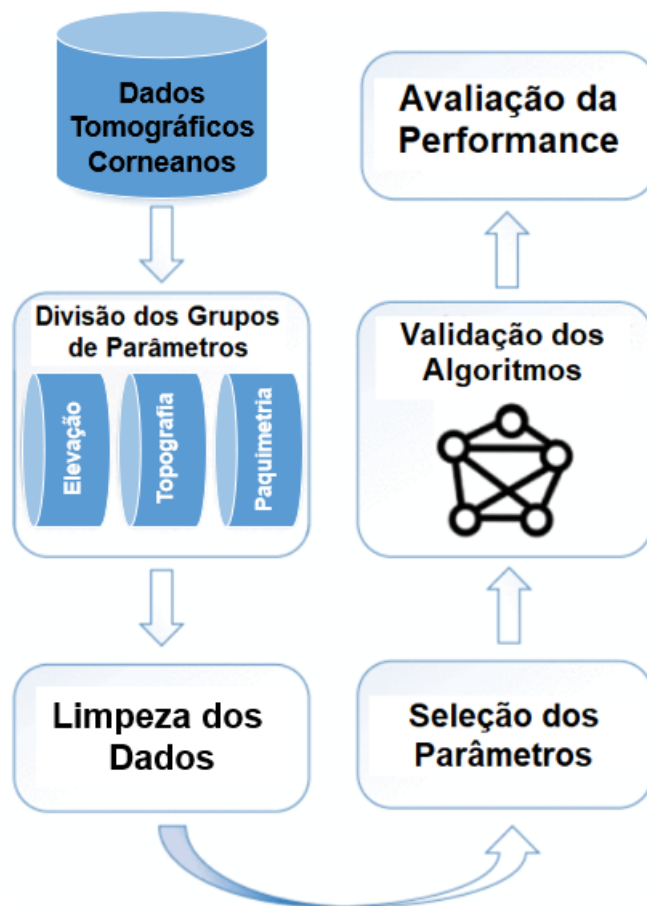


Figura 4. Abordagem de aprendizado de máquina proposta.

Dados dos 3 grupos de parâmetros (topografia, paquimetria e elevação) foram investigados usando 23 algoritmos de ML para identificar CC e seus estágios da doença utilizando bando de dados de população brasileira. A precisão de cada modelo foi calculada usando cada conjunto de parâmetros separadamente para determinar qual subconjunto de parâmetros da córnea são mais discriminativos na determinação do nível de gravidade do CC. A técnica *ten-fold cross-validation* (validação cruzada de dez vezes) da área sob a curva ROC (AUC) e a matriz de confusão foram usadas para avaliar a precisão dos diferentes modelos.

A **Tabela 2** resume os algoritmos implementados e testados neste estudo. Os algoritmos de aprendizado de máquina pertencem às seguintes categorias: *decision tree*, *discriminant type machine learning*, *support vector machine*, *k-Nearest Neighbor* e *Ensemble-type ML algorithms*.

Categorias de Aprendizado de Máquinas	Algoritmos de Aprendizado de Máquinas
Decision Tree	Fine Tree
	Medium Tree
	Coarse Tree
Discriminant	Linear Discriminant
Naïve Bayes	Gaussian Naive Bayes
	Kernel Naive Bayes
Support Vector Machine (SVM)	Linear SVM
	Quadratic SVM
	Cubic SVM
	Fine Gaussian SVM
	Medium Gaussian SVM
	Coarse Gaussian SVM
	Fine KNN
k-Nearest Neighbor (KNN)	Medium KNN
	Coarse KNN
	Cosine KNN
	Cubic KNN
	Weighted KNN
	Ensemble Boosted Trees
Ensemble	Ensemble Bagged Trees
	Ensemble Subspace
	Discriminant
	Ensemble Subspace KNN
	Ensemble RUSBoosted Trees

Tabela 2. Algoritmos de ML implementados e testados neste estudo. (SVM: *Support Vector Machine*. KNN: *K-Nearest Neighbor*).

4.3 Método híbrido: *Flower Pollination Algorithm* associado a *K-means*

Para aplicação de método inovador que associa 2 técnicas de ML, *Flower Pollination Algorithm* associado a *K-means*, foi utilizado um banco de dados brasileiros, incluindo 1726 olhos normais e 4155 olhos com ceratocone, e outro braço do estudo que incluiu população de pacientes japoneses, consistindo em 8539 olhos normais e 951 olhos com ceratocone. O método proposto inclui cinco etapas nas quais o *output* de cada etapa é utilizado como *input* na próxima etapa. A **Figura 5** apresenta o diagrama do modelo.

No contexto de otimização, os algoritmos metaheurísticos são classificados em três categorias principais: algoritmos baseados em evolução, algoritmos baseados em

trajetória e inteligência de enxame. Na verdade, todos os tipos metaheurísticos são inspirados na natureza, como o algoritmo de polinização de flores (*Flower Pollination Algorithm*). A ideia principal do *Flower Pollination Algorithm* é inspirada no comportamento de polinização das plantas com flores. As flores são o principal elemento na reprodução das plantas, que produzem grandes quantidades de pólen para atrair polinizadores (como pássaros, borboletas e abelhas). Por meio desses polinizadores, os grãos de pólen serão transferidos de uma planta para outra e, nesse processo, ocorre a polinização e a planta continua a se reproduzir. Esse tipo de polinização é chamado de polinização global e ocorre entre uma planta e outra. Existe outro tipo de polinização chamada polinização local, que ocorre na mesma planta, e o processo de transferência do pólen é feito pelo vento ou pela chuva. A **Figura 6** mostra alguns exemplos de polinizadores.

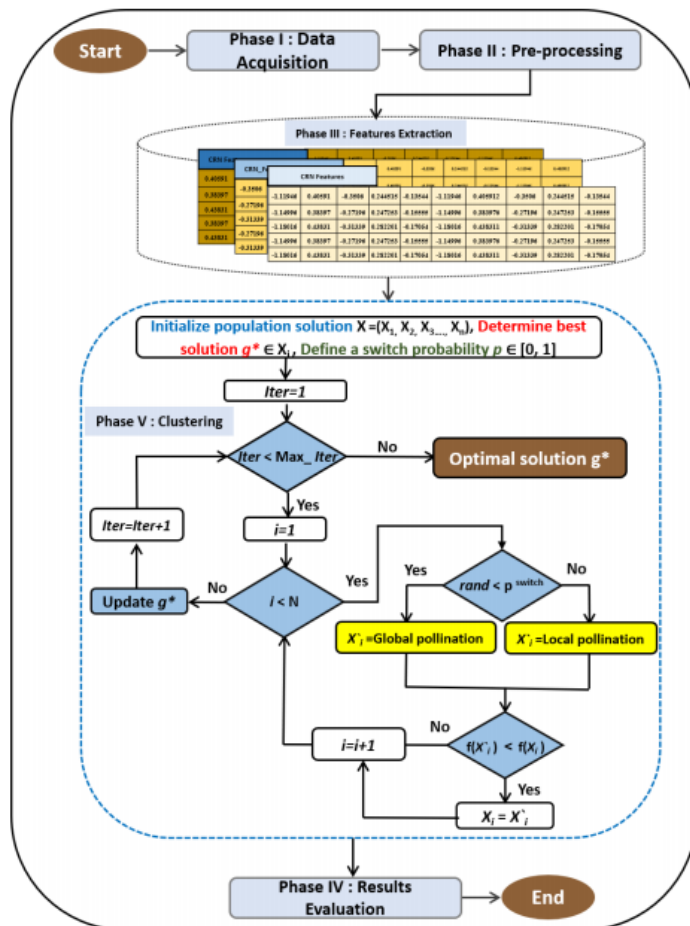


Figura 5. Modelo proposto híbrido de detecção não supervisionada de ceratocone baseada na associação de *Flower Pollination Algorithm* e *K-means*.



Figura 6. Alguns exemplos de polinizadores de flores: (a) processos de polinização por borboletas, (b) abelha e (c) beija-flor.

Os algoritmos *K-means* e *K-medoids* (RUSSELL; NORVIG, 2009) são algoritmos de IA de clusterização que atuam de maneira semelhante. Em ambos os dados amostrais (*input*) são distribuídos de tal forma a calcular a similaridade entre cada dado e agrupá-los (*cluster*), iniciando atribuindo pontos de referência aleatórios iniciais para a quantidade de *clusters* que se deseja agrupar a amostra. Após cada ciclo, um novo e mais otimizado ponto de referência é adotado, sendo repetido esses ciclos tantas vezes quantas forem necessárias até que novos ciclos não gerem um novo ponto de referência, isto é, o método atingiu sua melhor performance de clusterização. A diferença entre ambos é que no algoritmo *K-means* o ponto de referência pode ser um valor (ou dado) que não compõe a amostra (*input*) original (por exemplo, uma média); enquanto no *K-medoids* o ponto de referência deverá ser sempre um dado amostral (*input*) da amostra original.

Os autovetores da matriz Laplaciana que correspondem ao cluster das amostras no conjunto de dados são usados no agrupamento espectral (*spectral clustering*). O primeiro passo no algoritmo de agrupamento espectral é construir um gráfico com base nos pontos de dados (ou seja, recursos). O peso na borda é a semelhança entre os pontos de dados, e cada vértice no gráfico corresponde a um ponto de dados. Para construir a matriz de similaridade, os pesquisadores geralmente usam a função kernel gaussiana. Podemos então obter uma matriz com graus, cuja diagonal principal elemento é igual ao total dos elementos da linha que cabem na matriz identidade. A matriz Laplaciana é tipicamente construído de três maneiras: (1) matriz Laplaciana desnormalizado, (2) matriz Laplaciana simétrico normalizado e (3) matriz Laplaciana normalizado assimétrico. O autovetor é utilizado para calcular os primeiros *k* autovalores da matriz Laplaciana. Então, por normalizando a matriz Laplaciana, uma nova matriz de atributos é criada. Uma amostra é apresentada em cada linha da matriz de características, agrupados para produzir clusters na próxima etapa.

5.1 Seleção dos parâmetros com maior poder discriminativo

A avaliação de dados tomográficos do Pentacam® (Oculus, Inc., Arlington, WA) de 5881 olhos portadores de ceratocone resultou em 3 grupos de parâmetros corneanos: elevação, topografia e paquimetria.

A fim de reduzir a dimensão dos dados de elevação da córnea, otimizando a performance final do método, um mecanismo de classificação é implantado usando uma abordagem de ML. Um total de 23 algoritmos foram implementados e testados para detecção do ceratocone e seus diferentes estágios da doença. A análise foi dividida em 3 etapas de classificação: (1) 2 classes – olhos saudáveis X olhos com CC; (2) 3 classes – olhos saudáveis X suspeito de CC X olhos com CC clínico; e (3) 5 classes – olhos saudáveis X suspeito CC (FFKC) (TKC I) X CC manifestação tomográfica (TKC II) X CC moderado (TKC III) X CC avançado (TCK IV).

Durante a divisão em 3 classes, o grupo de dados de elevação garantiu a maior performance, com o *quadratic* SVM obtendo AUC 0.96 na diferenciação entre olhos saudáveis, suspeito CC e olhos com CC clínico (**Figura 7**).

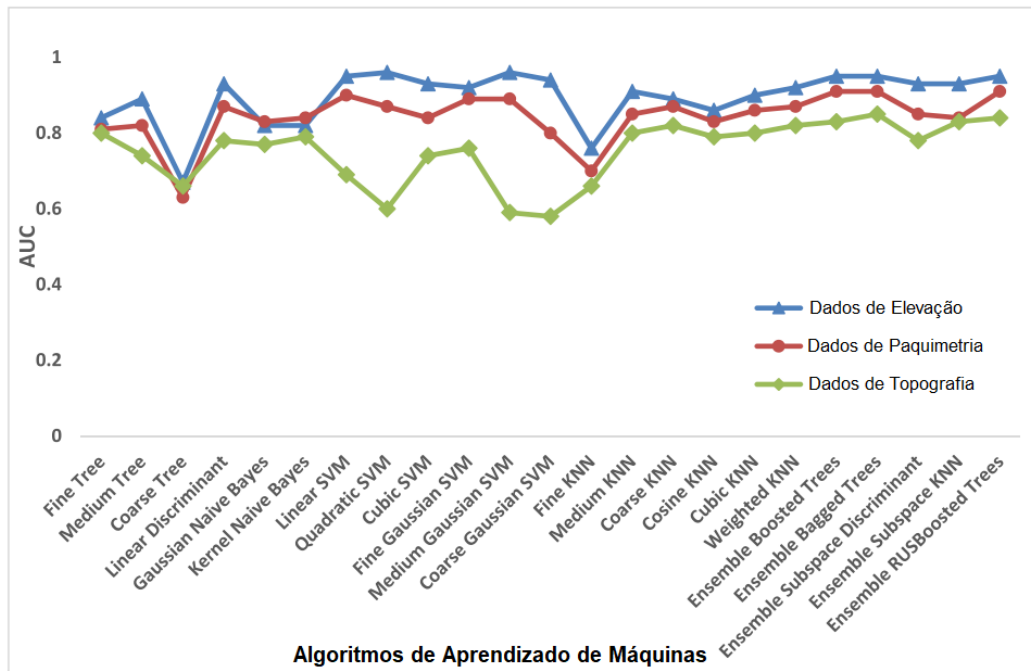


Figura 7. AUC para divisão em 3 classes (olhos saudáveis, FFKC e olhos com ceratocone clínico) considerando parâmetros de elevação, paquimetria e topografia corneanos. (AUC: *area under the curve* – área sob a curva ROC).

Dos 18 parâmetros de elevação corneana iniciais, técnicas de *feature selection* foram capazes de determinar 3 parâmetros mais predominantes no conjunto de dados de elevação: raio de curvatura mínimo (*minimum curvature radius* – MCR), excentricidade da córnea (*eccentricity of the cornea* – EC) e asfericidade da córnea (*asphericity of the cornea* – AC). A **Tabela 3** mostra a distribuição destes 3 parâmetros na amostra avaliada. Estes parâmetros também estão correlacionados com a avaliação dos estágios de CC.

Parâmetros Selecionados	Média ± Desvio-Padrão	Intervalo	Valor p
Raio de curvatura mínimo (MCR)	6.40 ±0.95	3.75 – 8.69	p<0.0001
Excentricidade da córnea (EC)	0.80 ±0.38	0 – 1.89	p<0.0001
Asfericidade da córnea (AC)	-0.01 ±0.73	-3.42 – 2.72	p<0.0001

Tabela 3. Características do estudo. Raio de curvatura mínimo (*minimum curvature radius* – MCR); excentricidade da córnea (*eccentricity of the cornea* – EC); asfericidade da córnea (*asphericity of the cornea* – AC). Os valores são apresentados como média ± desvio padrão.

Valores *p* a partir de teste *t* estatístico para verificar se valores apresentam diferença estatística.

5.2 Identificação dos algoritmos de ML com melhor performance

Dentre os 23 algoritmos de ML implementados e testados nestes estudos (**Tabela 2**), as técnicas de SVM foram as que apresentaram melhor performance, com AUC maiores aplicadas sobre a divisão em 3 classes (**Figura 8**).

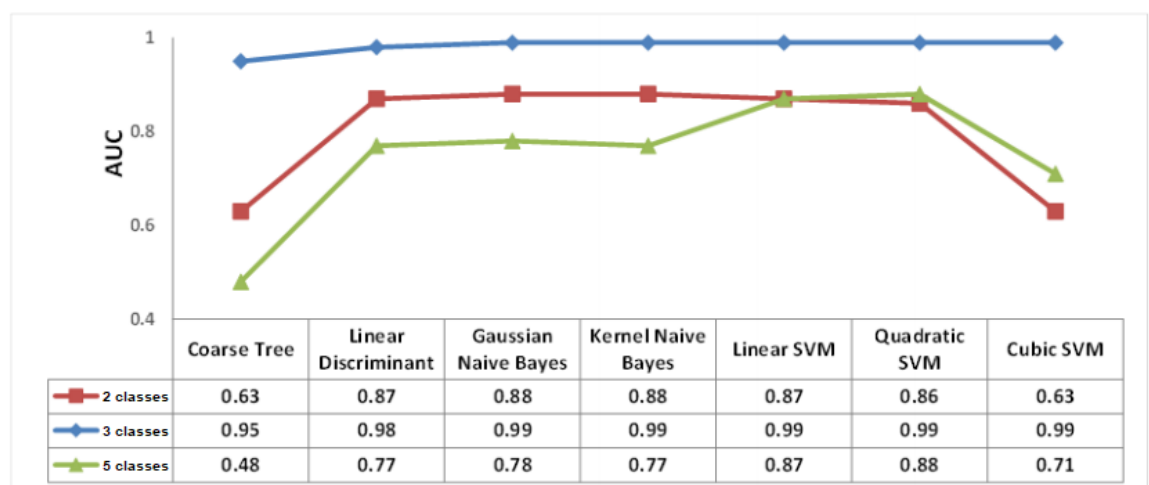


Figura 8. Métricas de AUC para os algoritmos de ML utilizados considerando as 3 etapas de divisão: 2 classes, 3 classes e 5 classes, utilizando apenas parâmetros de elevação.

A **Figura 9** representa a AUC e respectiva matriz de confusão do algoritmo *cubic SVM* aplicado em parâmetros de elevação na diferenciação em 3 classes.

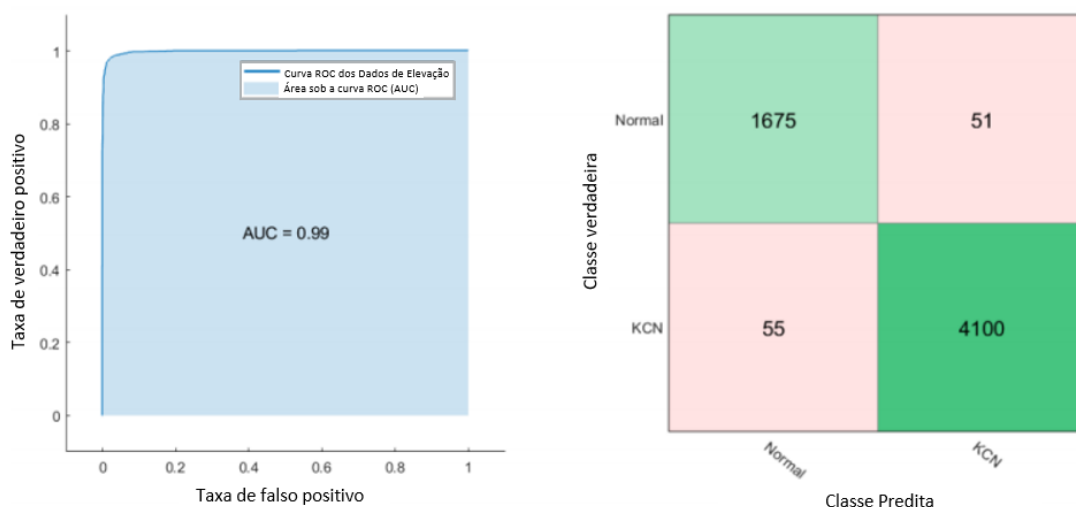


Figura 9. Curva ROC (esquerda) e a matriz de confusão (direita) do algoritmo *cubic SVM* aplicado apenas a parâmetros de elevação.

Comparativamente, a maior acurácia dos classificadores para detecção de CC usando apenas parâmetros de paquimetria e somente parâmetros de topografia foi de 96,6% e 95,2%, respectivamente.

5.3 Estágios de doença do CC

Os resultados encontrados demonstraram melhor performance na diferenciação entre 3 classes, quando comparado a 2 e 5 classes (**Figura 8**).

Embora com menor performance (*quadratic SMV* com AUC 0.88), a **Figura 10** mostra um gráfico de dispersão em que é possível observar 5 classes bem definidas, com potencial aplicação clínica para estadiamento da doença.

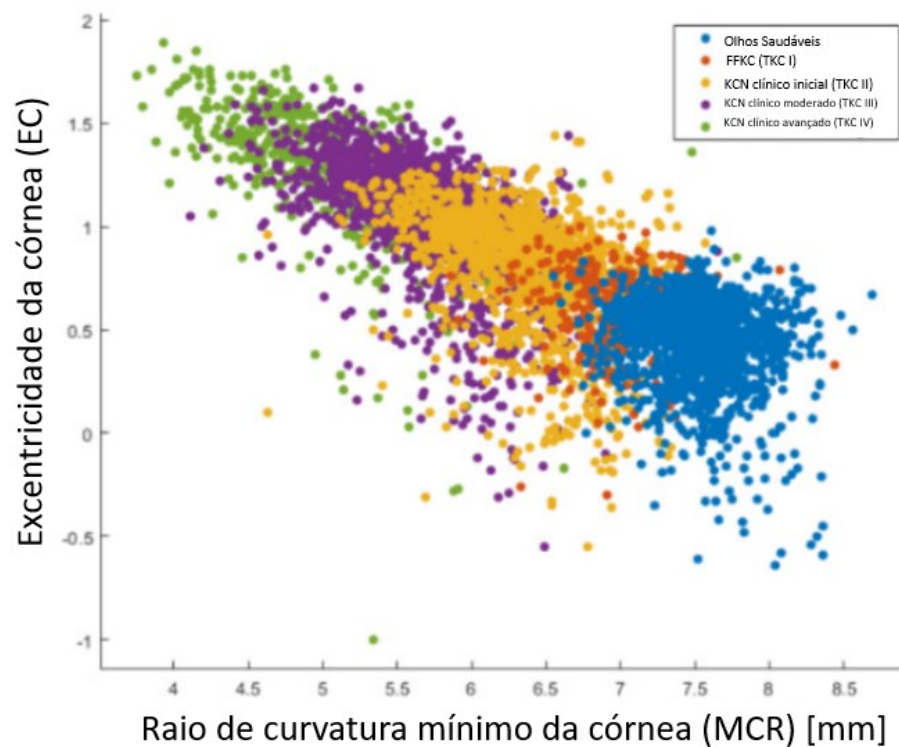


Figura 10. Gráfico de dispersão para dois parâmetros da córnea seleccionados (raio de curvatura mínimo da córnea versus excentricidade da córnea) para estadiamento do ceratocone (*keratoconus* – KCN) em 5 classes.

5.4 Técnica Híbrida Não Supervisionada de ML para detecção de CC

Uma abordagem inovadora neste estudo associou 2 técnicas de ML (modelo híbrido) em 2 populações independentes que associou a técnica de *Flower Polinnation Algorithm* com a técnica *K-means* para otimizar a performance de detecção de ceratocone, com melhores resultados quanto menor o número de grupos comparados (**Figura 11**).



Figura 11. Comparação de performance com técnica inovadora híbrida de ML frente a técnicas aplicadas isoladamente na detecção do ceratocone em 2 classes, 3 classes e 5 classes.

O ceratocone é uma doença de significativa prevalência (GODEFROOIJ; DE WIT; UITERWAAL; IMHOF *et al.*, 2017; KENNEDY; BOURNE; DYER, 1986), que incide em uma das fases de maior produtividade econômica e limita seus portadores de atingir seus potenciais (KYMES; WALLINE; ZADNIK; STERLING *et al.*, 2008). Frente ao seu caráter prevenível e com potenciais altos custos de suas comorbidades em fases mais avançadas (GATZIOUFAS; SZENTMARY, 2019; LINDSTROM; BERDAHL; DONNENFELD; THOMPSON *et al.*, 2021), a doença clama por estratégias diagnósticas e de saúde pública cada vez melhores.

6.1 *State of the Art*

A prevalência de CC em todo o mundo é subestimada devido a controvérsias de definição e diagnóstico (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015). Apesar disso, é um fardo de saúde pública devido à potencial perda e comprometimento da visão nos anos mais produtivos desses pacientes (CHAN; BAIRD; VOGRIN; SUNDARARAJAN *et al.*, 2020). Para evitar o cenário atual da terceira principal causa de indicação de transplante de córnea (MATTHAEI; SANDHAEGER; HERMEL; ADLER *et al.*, 2017), o diagnóstico precoce e consequente CXL corneano para interromper a progressão da doença são fundamentais. Pacientes jovens devem poder ser reabilitados adequadamente com óculos de baixo custo, diminuindo a necessidade de caras e sofisticadas lentes de contato rígidas e até mesmo eliminando virtualmente as comorbidades oculares que podem ocorrer após transplantes de córnea (SINGH; GUPTA; VANATHI; TANDON, 2019).

Esta revisão visa destacar importantes desafios inerentes à implementação de IA para diagnóstico do CC, com foco particular em aspectos de medicina translacional – como trazer ferramentas de diagnóstico de ponta de maneira economicamente viável e com o melhor impacto nos resultados do paciente (WOLFF; PAULING; KECK; BAUMBACH, 2020b). Uma vez que as comparações de desempenho entre algoritmos de ML para detecção de CC já foram elegantemente abordadas em revisões publicadas no passado recente (CAO; VERSPOOR; SAHEBJADA; BAIRD, 2022; ELSAWY; ELEIWA; CHASE; OZCAN *et al.*, 2021; HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO, 2020; TING; FOO; YANG; SIA *et al.*, 2021), este não foi escopo desta produção.

A identificação do CC com algoritmos de ML resultou em precisão de diagnóstico de nível especializado (AL-TIMEMY; MOSA; ALYASSERI; LAVRIC *et al.*, 2021; LAVRIC; POPA; TAKAHASHI; YOUSEFI, 2020; YOUSEFI; KIWAKI; ZHENG; SUGIURA *et al.*, 2018), representando uma possível solução para resolver o problema de subdiagnóstico no CC. Esses desempenhos foram maiores ao diferenciar olhos saudáveis de olhos CC e inferiores ao comparar com FFKC saudáveis. Para melhor avaliação dessas comparações, sugere-se ver os estudos publicados por Henriquez et al (HENRIQUEZ; HADID; IZQUIERDO, 2020) e Cao et al (CAO; VERSPOOR; SAHEBJADA; BAIRD, 2022), já que tal pormenorização não é o intuito nesta revisão. O desempenho inferior na identificação do FFKC pode ser considerado satisfatório, uma vez que este é o maior – e ainda não resolvido – desafio dos pacientes com CC, principalmente quando consideramos essa estratégia como ferramenta de triagem para áreas com escassez de oftalmologistas qualificados. No entanto, a busca por maior precisão é encorajada e até mesmo esperada, pois o uso de IA em ectasias da córnea se torna cada vez mais familiar aos profissionais de saúde ocular (PSO).

6.2 Desafios

Diversas estratégias promissoras de ML foram publicadas nos mais de 50 estudos disponíveis na literatura atualmente, alguns deles usando estratégias não supervisionadas (YOUSEFI; KIWAKI; ZHENG; SUGIURA *et al.*, 2018) ou híbridas (AL-TIMEMY; MOSA; ALYASSERI; LAVRIC *et al.*, 2021) para aumentar o desempenho. No entanto, a comparação entre esses estudos não é possível, devido ao desequilíbrio no tamanho das amostra e à heterogeneidade das populações comparadas – alguns consideram saudável VS CC, outros consideram saudável VS FFKC, e outros ainda incluem um classificador de 3-5 grupos (saudável VS FFKC VS grupos de gravidade de CC).

Apesar da alta precisão interna – quando o conjunto de dados de validação é o mesmo usado para o de teste, resultando em *overfitting* (CHOI; COYNER; KALPATHY-CRAMER; CHIANG *et al.*, 2020) –, uma revisão sistemática publicada por Maile et al (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021) relataram que apenas 19% (5/26) dos estudos incluídos validaram seus modelos em um novo conjunto de dados (validação externa). Além disso, não há padronização na inserção de dados nos algoritmos (LIN; LADAS; BAHADUR; AL-HASHIMI *et al.*, 2019) com características

decorrentes de diferentes modalidades de imagem da córnea (topografia, tomografia e tonômetros sem contato que fornecem parâmetros biomecânicos). Alguns algoritmos de ML utilizam inclusive índices gerados pelo software do dispositivo que não podem ser extrapolados para diferentes equipamentos, pois a construção destes *scores* está protegida sob razões propriedade intelectual (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021). Todas essas particularidades prejudicam a reprodutibilidade e a generalização desses estudos (FAES; LIU; WAGNER; FU *et al.*, 2020).

Outros aspectos importantes para diagnóstico de CC ainda precisam ser abordadas adequadamente pela IA. Os principais fatores de risco, como etnia, atopia e o ato de coçar os olhos, não foram considerados ao desenvolver esses modelos (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021). O impacto de fatores demográficos no glaucoma, retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade e catarata já mostrou resultados promissores (LIN; CHEN; CHIANG; HRIBAR, 2020) e deve ser considerado em modelos futuros. O reconhecimento de pacientes com maior risco de progressão da doença e que se beneficiariam de CXL precoce da córnea só foi referido por um único estudo japonês (KATO; MASUMOTO; TANABE; SAKAI *et al.*, 2021).

Os desafios da implementação da IA para o diagnóstico CC vão além das considerações técnicas discutidas acima. O mais recente consenso sobre ceratocone (GOMES; TAN; RAPUANO; BELIN *et al.*, 2015) não resolveu totalmente as controvérsias de definição nem o dispositivo padrão-ouro a ser utilizado para diagnóstico (topografia baseada em disco Placido, câmera Scheimpflug rotativa de alta resolução, coerência óptica do segmento anterior, tonômetros sem contato). O acesso a grandes bancos de dados enfrenta obstáculos em questões éticas e regulatórias para viabilizar o compartilhamento eficiente de dados entre diferentes centros (TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019). O receio de pesquisadores de serem “deixados para trás” – um conceito que transcende diferentes cenários conhecido como “*fear of missing out*” (FOMO) (HERMAN, 2000)– também pode constituir uma barreira à colaboração científica (TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019). Mais ainda, publicações em revistas não-médicas também podem contribuir para o acesso limitado dos PSO à educação em IA.

6.3 Perspectivas Futuras

Os modelos atualmente disponíveis para diagnosticar CC já apresentam razoável precisão (FAN; CHAN; PRAKASH; JHANJI, 2018; SANTODOMINGO-RUBIDO; CARRACEDO; SUZAKI; VILLA-COLLAR *et al.*, 2022), porém são frequentemente softwares vinculados a modalidades de exame específicos do segmento anterior que não podem ser extrapolados para outros dispositivos (MAILE; LI; GORE; LEUCCI *et al.*, 2021). A criação de um banco de dados acessível e com diferentes etnias, somadas às melhorias na definição de CC e padronização de métodos de diagnóstico são os primeiros grandes desafios a serem superados. Essa pode ser a resposta para os problemas de triagem de CC em áreas com escassez de PSO qualificados e para avaliação pré-operatória de candidatos à cirurgia refrativa corneana (LIN; LADAS; BAHADUR; AL-HASHIMI *et al.*, 2019).

Novos modelos de ML devem incluir importantes fatores de risco da doença, como etnia e antecedentes atópicos, na decisão diagnóstica. Como apresentado neste estudo, a aplicação de modelos híbridos que associam diferentes técnicas de ML para otimizar a performance do método pode ser uma solução inovadora para alcançar resultados ainda mais promissores (HAZARBASSANOV; ALYASSERI; AL-TIMEMY; LAVRIC *et al.*, 2022). Ainda mais importante, a identificação de pacientes com maior risco de progressão da ectasia (KATO; MASUMOTO; TANABE; SAKAI *et al.*, 2021) deve ser o foco para prevenir a perda da visão e permitir uma reabilitação visual efetiva e de baixo custo.

Os conceitos de ciência de dados aplicados ao CC devem seguir o mesmo caminho discutido no artigo de De Fauw *et al.* (DE FAUW; LEDSAM; ROMERA-PAREDES; NIKOLOV *et al.*, 2018), onde a IA é um importante aliado (e não tratado como um substituto potencial para PSO) no encaminhamento de pacientes para ambientes terciários e quaternários. Topol (TOPOL, E., 2019) considerou a IA uma ferramenta fundamental para solucionar o paradoxo da medicina moderna: onde os altos investimentos e a expansão das contratações no setor de saúde não resultaram na melhoria esperada nos resultados da saúde humana.

Além disso, os esforços atuais para contornar a preocupação relacionada ao fenômeno “*black box*” da IA usaram técnicas de *backpropagation* (TING; PENG; VARADARAJAN; KEANE *et al.*, 2019) através de *heat maps* (mapas de calor) para desvendar parâmetros novos e promissores para melhorar a detecção de doenças

(HALLAK; AZAR, 2020). Em conformidade com tal tendência, nossos resultados mostraram que os parâmetros de elevação retiveram a evidência mais valiosa para a detecção de CC.

Eric Topol descreveu a concepção da “*clinic of the future*” (clínica do futuro) em seu livro “Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again” (TOPOL, E., 2019). A autonomia dos pacientes na tomada de decisão em processos relacionados à sua saúde, envolveria uma síntese de tendência gerada pela IA a partir dos dados multimodais de saúde trazidos, para permitir um plano de tratamento centrado no próprio paciente. Menos tempo é gasto em análises de dados de saúde e mais tempo é dedicado à medicina humanizada, onde as preocupações dos pacientes são aliviadas por um relacionamento mais empático (DI BLASI; HARKNESS; ERNST; GEORGIU *et al.*, 2001).

A forma de tornar tudo isso possível envolve a exigência de que os PSO se aproximem dos conceitos de inteligência artificial e de ciência de dados (HALLAK; AZAR, 2020). A introdução dessas noções no currículo dos PSO não apenas os deixaria mais à vontade com essas novas tecnologias, mas também os tornaria protagonistas nesse processo revolucionário. O trabalho em equipe multidisciplinar entre oftalmologistas, optometristas, gerentes de saúde e cientistas de dados é fundamental para tornar a IA a solução altamente desejada para o paradoxo da medicina moderna introduzido por Topol (TOPOL, E., 2019).

7 CONCLUSÕES

A IA traz grandes expectativas para melhorar o desempenho de diagnósticos e dos tratamentos em Medicina, inclusive na Oftalmologia. Grande esforço foi feito para alcançar um nível de desempenho o mais próximo possível da perfeição, almejando um melhor cuidado para o paciente. Os modelos preditivos não supervisionados de ML desenvolvidos em nossos estudos, em consenso com os publicados na literatura, obtiveram precisão de nível especializado para identificar a doença do ceratocone, mesmo em sua forma onde reside o grande desafio – o ceratocone subclínico (FFKC). No entanto, o cenário atual ainda não demonstrou ser capaz de transcender do ambiente de laboratórios de ciência da computação para o cenário clínico do mundo real. Além disso, os oftalmologistas necessitam de um cenário mais confortável de introdução no mundo da inteligência artificial, redirecionando suas preocupações de serem substituídos pela máquina para se tornarem protagonistas nesse padrão inovador de atendimento. A implementação de estratégias baseadas em ML garantiria um cuidado com o paciente de forma mais eficiente, com maior tempo para dedicação à construção da relação médico-paciente.

8 REFERÊNCIAS

- ABRAMOFF, M. D.; LAVIN, P. T.; BIRCH, M.; SHAH, N. *et al.* Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. **Npj Digital Medicine**, 1, Aug 2018. Article.
- AL-TIMEMY, A. H.; MOSA, Z. M.; ALYASSERI, Z.; LAVRIC, A. *et al.* A Hybrid Deep Learning Construct for Detecting Keratoconus From Corneal Maps. **Translational Vision Science & Technology**, 10, n. 14, p. 16, Dec 2021. Article.
- AMSLER, M. *KERATOCONE CLASSIQUE ET KERATOCONE FRUSTE - ARGUMENTS UNITAIRES. **Ophthalmologica**, 111, n. 2-3, p. 96-101, 1946. Article.
- BELIN, M. W.; AMBROSIO, R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. **Indian Journal of Ophthalmology**, 61, n. 8, p. 401-406, Aug 2013. Article.
- BELIN, M. W.; DUNCAN, J. K. Keratoconus: The ABCD Grading System. **Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde**, 233, n. 6, p. 701-707, Jun 2016. Article.
- BOSTROM, N. **Superintelligence: Paths, Dangers, Strategies**. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2016. 390 p. 978-0198739838.
- BREMER, V.; BECKER, D.; KOLOVOS, S.; FUNK, B. *et al.* Predicting Therapy Success and Costs for Personalized Treatment Recommendations Using Baseline Characteristics: Data-Driven Analysis. **Journal of Medical Internet Research**, 20, n. 8, p. e10275, Aug 2018. Article.
- BROWN, J. M.; CAMPBELL, J. P.; BEERS, A.; CHANG, K. *et al.* Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. **Jama Ophthalmology**, 136, n. 7, p. 803-810, Jul 2018. Article; Proceedings Paper.
- BRYNJOLFSOON, E.; MCAFEE, A. **The Second Machine Age: Work, Progress, and Prosperity in a Time of Brilliant Technologies**. New York: W. W. Norton & Company, 2016. 336 p. 0393350649.
- CAO, K.; VERSPOOR, K.; SAHEBJADA, S.; BAIRD, P. N. Accuracy of Machine Learning Assisted Detection of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, 11, n. 3, Feb 2022. Review.
- CHALMERS, D. J. The singularity: A philosophical analysis. **Journal of Consciousness Studies**, 17, n. 9-10, p. 9 - 10, 2010.
- CHAN, E.; BAIRD, P. N.; VOGRIN, S.; SUNDARARAJAN, V. *et al.* Economic impact of keratoconus using a health expenditure questionnaire: A patient perspective. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, 48, n. 3, p. 287-300, Apr 2020. Article.

CHIKERE, C. M. U.; WILSON, K.; GRAZIADIO, S.; VALE, L. *et al.* Diagnostic test evaluation methodology: A systematic review of methods employed to evaluate diagnostic tests in the absence of gold standard - An update. **Plos One**, 14, n. 10, Oct 2019. Review.

CHILAMKURTHY, S.; GHOSH, R.; TANAMALA, S.; BIVIJI, M. *et al.* Deep learning algorithms for detection of critical findings in head CT scans: a retrospective study. **Lancet**, 392, n. 10162, p. 2388-2396, Dec 2018. Article.

CHOI, R. Y.; COYNER, A. S.; KALPATHY-CRAMER, J.; CHIANG, M. F. *et al.* Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. **Translational Vision Science & Technology**, 9, n. 2, p. 1-12, Jan 2020. Article.

DE FAUW, J.; LEDSAM, J. R.; ROMERA-PAREDES, B.; NIKOLOV, S. *et al.* Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. **Nature Medicine**, 24, n. 9, p. 1342–1350, Sep 2018. Article.

DI BLASI, Z.; HARKNESS, E.; ERNST, E.; GEORGIU, A. *et al.* Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. **Lancet**, 357, n. 9258, p. 757-762, Mar 2001. Review.

DOMINGOS, P. **O Algoritmo Mestre: Como a Busca Pelo Algoritmo de Machine Learning Definitivo Recriará Nosso Mundo**. 1st ed ed. São Paulo: Novatec Editora, 2017. 978-8575225387.

EICHSTAEDT, J. C.; SMITH, R. J.; MERCHANT, R. M.; UNGAR, L. H. *et al.* Facebook language predicts depression in medical records. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 115, n. 44, p. 11203-11208, Oct 2018. Article.

ELSAWY, A.; ELEIWA, T.; CHASE, C.; OZCAN, E. *et al.* Multidisease Deep Learning Neural Network for the Diagnosis of Corneal Diseases. **American Journal of Ophthalmology**, 226, p. 252-261, Jun 2021. Article.

ESTEVA, A.; KUPREL, B.; NOVOA, R. A.; KO, J. *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. **Nature**, 542, n. 7639, p. 115 - 118, Feb 2017. Article.

FAES, L.; LIU, X. X.; WAGNER, S. K.; FU, D. J. *et al.* A Clinician's Guide to Artificial Intelligence: How to Critically Appraise Machine Learning Studies. **Translational Vision Science & Technology**, 9, n. 2, Jan 2020. Article.

FAN, R.; CHAN, T. C. Y.; PRAKASH, G.; JHANJI, V. Applications of corneal topography and tomography: a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, 46, n. 2, p. 133-146, Mar 2018. Review.

FITZPATRICK, K. K.; DARCY, A.; VIERHILE, M. Delivering Cognitive Behavior Therapy to Young Adults With Symptoms of Depression and Anxiety Using a Fully Automated Conversational Agent (Woebot): A Randomized Controlled Trial. **Jmir Mental Health**, 4, n. 2, Apr-Jun 2017. Article.

FUSHIKI, T. Estimation of prediction error by using K-fold cross-validation. **Statistics and Computing**, 21, n. 2, p. 137-146, Apr 2011. Article.

GATZIOUFAS, Z.; SZENTMARY, N. Visual Rehabilitation in Keratoconus: The Emergence of a New Era. **Ophthalmology and Therapy**, 8, n. SUPPL 1, p. S1-S3, Oct 2019. Editorial Material.

GODEFROOIJ, D. A.; DE WIT, G. A.; UITERWAAL, C. S.; IMHOF, S. M. *et al.* Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. **American Journal of Ophthalmology**, 175, p. 169-172, Mar 2017. Article.

GOEBELS, S.; EPPIG, T.; WAGENPFEIL, S.; CAYLESS, A. *et al.* Staging of Keratoconus Indices Regarding Tomography, Topography, and Biomechanical Measurements. **American Journal of Ophthalmology**, 159, n. 4, p. 733-738, Apr 2015. Article.

GOMES, J. A. P.; TAN, D.; RAPUANO, C. J.; BELIN, M. W. *et al.* Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. **Cornea**, 34, n. 4, p. 359-369, Apr 2015. Article.

GOOD, I. J. Speculations Concerning the First Ultraintelligent Machine**Based on talks given in a Conference on the Conceptual Aspects of Biocommunications, Neuropsychiatric Institute, University of California, Los Angeles, October 1962; and in the Artificial Intelligence Sessions of the Winter General Meetings of the IEEE, January 1963 [1, 46].The first draft of this monograph was completed in April 1963, and the present slightly amended version in May 1964.I am much indebted to Mrs. Euthie Anthony of IDA for the arduous task of typing. *In*: ALT, F. L. e RUBINOFF, M. (Ed.). **Advances in Computers**: Elsevier, 1966. v. 6, p. 31-88.

GORSKOVA, E.; SEVOST'IANOV, E. Epidemiologiia keratokonusa na Urale [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. **Vestn Oftalmol.**, 114, n. 4, p. 38-40, Jul-Aug 1998. Article.

GRASSMANN, F.; MENGELKAMP, J.; BRANDL, C.; HARSCH, S. *et al.* A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography. **Ophthalmology**, 125, n. 9, p. 1410-1420, Sep 2018. Article.

GULSHAN, V.; PENG, L.; CORAM, M.; STUMPE, M. C. *et al.* Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. **Jama-Journal of the American Medical Association**, 316, n. 22, p. 2402-2410, Dec 2016. Article.

GUNDA, A.; BASAVARAJ, C.; SERKAD, C. P.; ADINARAYAN, M. *et al.* A retrospective validation of CanAssist Breast in European early-stage breast cancer patient cohort. **Breast**, 63, p. 1-8, Jun 2022. Article.

HALLAK, J. A.; AZAR, D. T. The AI Revolution and How to Prepare for It. **Translational Vision Science & Technology**, 9, n. 2, Jan 2020.

HAZARBASSANOV, R. M.; ALYASSERI, Z. A. A.; AL-TIMEMY, A.; LAVRIC, A.; ABASID, A. K.; TAKAHASHI, H.; MILHOMENS FILHO, J. A. P.; CAMPOS, M.; YOUSEFI, S. Detecting keratoconus on two different populations using an unsupervised hybrid artificial intelligence model.. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 63(7): 2088 – F0077, Jun 2022. Article.

HENDRIX, N.; VEENSTRA, D. L.; CHENG, M. Y.; ANDERSON, N. C. *et al.* Assessing the Economic Value of Clinical Artificial Intelligence: Challenges and Opportunities. **Value in Health**, 25, n. 3, p. 331-339, Mar 2022. Article.

HENRIQUEZ, M. A.; HADID, M.; IZQUIERDO, L. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. **Journal of Refractive Surgery**, 36, n. 4, p. 270-279, Apr 2020. Review.

HERMAN, D. Introducing short-term brands: A new branding tool for a new consumer reality. **Journal of Brand Management**, 7, n. 5, p. 330-340, may 2000.

JAFRI, B.; LI, X. H.; YANG, H. Y.; RABINOWITZ, Y. S. Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. **Journal of Refractive Surgery**, 23, n. 8, p. 774-781, Oct 2007. Article; Proceedings Paper.

JAMES, G.; WITTEN, D.; HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. **An Introduction to Statistical Learning**. 2rt ed. Springer, 2021. 607 p. 978-1071614174.

JONAS, J. B.; NANGIA, V.; MATIN, A.; KULKARNI, M. *et al.* Prevalence and Associations of Keratoconus in Rural Maharashtra in Central India: The Central India Eye and Medical Study. **American Journal of Ophthalmology**, 148, n. 5, p. 760-765, Nov 2009. Article.

KATO, N.; MASUMOTO, H.; TANABE, M.; SAKAI, C. *et al.* Predicting Keratoconus Progression and Need for Corneal Crosslinking Using Deep Learning. **Journal of Clinical Medicine**, 10, n. 4, p. 844, Feb 2021. Article.

KENNEDY, R. H.; BOURNE, W. M.; DYER, J. A. A 48-YEAR CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC-STUDY OF KERATOCONUS. **American Journal of Ophthalmology**, 101, n. 3, p. 267-273, Mar 1986. Article.

KOROT, E.; WAGNER, S. K.; FAES, L.; LIU, X. X. *et al.* Will AI Replace Ophthalmologists? **Translational Vision Science & Technology**, 9, n. 2, Jan 2020. Article.

KRIZHEVSKY, A.; SUTSKEVER, I.; HINTON, G. E. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. **Communications of the Acm**, 60, n. 6, p. 84-90, Jun 2017. Article.

KYMES, S. M.; WALLINE, J. J.; ZADNIK, K.; STERLING, J. *et al.* Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. **American Journal of Ophthalmology**, 145, n. 4, p. 611-617, Apr 2008. Article.

LAVRIC, A.; POPA, V.; TAKAHASHI, H.; YOUSEFI, S. Detecting Keratoconus From Corneal Imaging Data Using Machine Learning. **Ieee Access**, 8, p. 149113-149121, 2020. Article.

LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. **Nature**, 521, n. 7553, p. 436-444, May 2015. Review.

LI, Z. X.; HE, Y. F.; KEEL, S.; MENG, W. *et al.* Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. **Ophthalmology**, 125, n. 8, p. 1199-1206, Aug 2018. Article.

LIN, S. R.; LADAS, J. G.; BAHADUR, G. G.; AL-HASHIMI, S. *et al.* A Review of Machine Learning Techniques for Keratoconus Detection and Refractive Surgery Screening. **Seminars in Ophthalmology**, 34, n. 4, p. 317-326, May 2019. Review.

LIN, W. C.; CHEN, J. S.; CHIANG, M. F.; HRIBAR, M. R. Applications of Artificial Intelligence to Electronic Health Record Data in Ophthalmology. **Translational Vision Science & Technology**, 9, n. 2, p. 13, Jan 2020. Article.

LINDSEY, R.; DALUISKI, A.; CHOPRA, S.; LACHAPELLE, A. *et al.* Deep neural network improves fracture detection by clinicians. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 115, n. 45, p. 11591-11596, Nov 2018. Article.

LINDSTROM, R. L.; BERDAHL, J. P.; DONNENFELD, E. D.; THOMPSON, V. *et al.* Corneal cross-linking versus conventional management for keratoconus: a lifetime economic model. **Journal of Medical Economics**, 24, n. 1, p. 410-420, Jan 2021. Article.

LOPES, B. T.; ELIASY, A.; AMBROSIO, R. Artificial Intelligence in Corneal Diagnosis: Where Are we? **Current Ophthalmology Reports**, 7, n. 3, p. 204-211, Sep 2019. Article.

MADANI, A.; ARNAOUT, R.; MOFRAD, M.; ARNAOUT, R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. **npj Digital Medicine**, 1, n. 6, p. 1-8, Mar 2018a. Article.

MAILE, H.; LI, J. P. O.; GORE, D.; LEUCCI, M. *et al.* Machine Learning Algorithms to Detect Subclinical Keratoconus: Systematic Review. **Jmir Medical Informatics**, 9, n. 12, Dec 2021. Review.

MATHWORKS. 2022. - Disponível em: https://www.mathworks.com/?s_tid=gn_logo.

MATTHAEI, M.; SANDHAEGGER, H.; HERMEL, M.; ADLER, W. *et al.* Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. **Transplantation**, 101, n. 6, p. 1387-1399, Jun 2017. Article.

MORRIS, I. **Why the West Rules--for Now: The Patterns of History, and What They Reveal about the Future**. 1st ed. New York: Picador, 2011. 978-0312611699.

NESBURN, A. B.; BAHRI, S.; SALZ, J.; RABINOWITZ, Y. S. *et al.* Keratoconus detected by videokeratography in candidates for photorefractive keratectomy. **Journal of Refractive Surgery**, 11, n. 3, p. 194-201, Jun 1995. Article.

NETTO, E. A. T.; AL-OTAIBI, W. M.; HAFEZI, N. L.; KLING, S. *et al.* Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. **British Journal of Ophthalmology**, 102, n. 10, p. 1436-1441, Oct 2018. Article.

NIAZI, M. K. K.; PARWANI, A. V.; GURCAN, M. N. Digital pathology and artificial intelligence. **Lancet Oncology**, 20, n. 5, p. E253-E261, May 2019. Editorial Material.

OZALP, O.; ATALAY, E.; YILDIRIM, N. Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, 47, n. 12, p. 1524-1529, Dec 2021. Article.

PARK, S. H.; HAN, K. Methodologic Guide for Evaluating Clinical Performance and Effect of Artificial Intelligence Technology for Medical Diagnosis and Prediction. **Radiology**, 286, n. 3, p. 800-809, Mar 2018. Review.

PAYROVNAZIRI, S. N.; CHEN, Z. Y.; RENGIFO-MORENO, P.; MILLER, T. *et al.* Explainable artificial intelligence models using real-world electronic health record data: a systematic scoping review. **Journal of the American Medical Informatics Association**, 27, n. 7, p. 1173-1185, Jul 2020. Review.

POPLIN, R.; VARADARAJAN, A. V.; BLUMER, K.; LIU, Y. *et al.* Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. **Nature Biomedical Engineering**, 2, n. 3, p. 158-164, Mar 2018. Article.

RABINOWITZ, Y. S. Keratoconus. **Survey of Ophthalmology**, 42, n. 4, p. 297-319, Jan-Feb 1998. Review.

REBENITSCH, R. L.; KYMES, S. M.; WALLINE, J. J.; GORDON, M. O. The Lifetime Economic Burden of Keratoconus: A Decision Analysis Using a Markov Model. **American Journal of Ophthalmology**, 151, n. 5, p. 768-773, May 2011. Article.

RIBEIRO, M.; SINGH, S.; GUESTIN, C., 2016, San Diego, California. **“Why Should I Trust You?”: Explaining the Predictions of Any Classifier**. Association for Computational Linguistics. 97-101.

RIZVI, I. Surgery re-imagined: The digital revolution. **Journal of the Pakistan Medical Association**, 71, n. 1, p. 184-185, Feb 2021. Editorial Material.

ROSENBLATT, F. THE PERCEPTRON - A PROBABILISTIC MODEL FOR INFORMATION-STORAGE AND ORGANIZATION IN THE BRAIN. **Psychological Review**, 65, n. 6, p. 386-408, 1958. Article.

ROSSI, J. G.; FELDBERG, B.; KROIS, J.; SCHWENDICKE, F. Evaluation of the Clinical, Technical, and Financial Aspects of Cost-Effectiveness Analysis of Artificial Intelligence in Medicine: Scoping Review and Framework of Analysis. **Jmir Medical Informatics**, 10, n. 8, Aug 2022. Review.

RUSSELL, S. J.; NORVIG, P. **Artificial Intelligence: A Modern Approach**. 3rd ed ed. India: Prentice Hall, 2009. 978-0136042594.

SAAD, A.; GATINEL, D. Evaluation of Total and Corneal Wavefront High Order Aberrations for the Detection of Forme Fruste Keratoconus. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, 53, n. 6, p. 2978-2992, May 2012. Article.

SAMUEL, A. L. SOME STUDIES IN MACHINE LEARNING USING THE GAME OF CHECKERS. **Ibm Journal of Research and Development**, 3, n. 3, p. 211 -229, 1959. Article.

SANTODOMINGO-RUBIDO, J.; CARRACEDO, G.; SUZAKI, A.; VILLA-COLLAR, C. *et al.* Keratoconus: An updated review. **Contact Lens and Anterior Eye**, 45, n. 3, p. 101559, Jun 2022. Article.

SAUNIER, V.; MERCIER, A. E.; GABORIAU, T.; MALET, F. *et al.* Vision-related quality of life and dependency in French keratoconus patients: Impact study. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, 43, n. 12, p. 1582-1590, Dec 2017. Article; Proceedings Paper.

SHADMI, R.; MAZO, V.; BREGMAN-AMITAI, O.; ELNEKAVE, E., 2018, **Fully-convolutional deep-learning based system for coronary calcium score prediction from non-contrast chest CT**. 24-28.

SHANTHI, S.; ARULJYOTHI, L.; BALASUNDARAM, M. B.; JANAKIRAMAN, A. *et al.* Artificial intelligence applications in different imaging modalities for corneal topography. **Survey of Ophthalmology**, 67, n. 3, p. 801-816, May-Jun 2022. Review.

SHETTY, R.; KAWERI, L.; PAHUJA, N.; NAGARAJA, H. *et al.* Current review and a simplified "five-point management algorithm" for keratoconus. **Indian Journal of Ophthalmology**, 63, n. 1, p. 46-53, Jan 2015. Article.

SILVER, D.; SCHRITTWIESER, J.; SIMONYAN, K.; ANTONOGLOU, I. *et al.* Mastering the game of Go without human knowledge. **Nature**, 550, n. 7676, p. 354–359 Oct 2017. Article.

SINGH, R.; GUPTA, N.; VANATHI, M.; TANDON, R. Corneal transplantation in the modern era. **Indian Journal of Medical Research**, 150, n. 1, p. 7-22, Jul 2019. Review.

SMOLEK, M. K.; KLYCE, S. D. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, 38, n. 11, p. 2290-2299, 1997.

STEINBERG, J.; SIEBERT, M.; KATZ, T.; FRINGS, A. *et al.* Tomographic and Biomechanical Scheimpflug Imaging for Keratoconus Characterization: A Validation of Current Indices. **Journal of Refractive Surgery**, 34, n. 12, p. 840-847, Dec 2018. Article.

SWIFT, J. **Gulliver's Travels**. New York: HarperCollins Publishers, 2013. 978-0007351022.

TAHVILDARI, M.; SINGH, R. B.; SAEED, H. N. Application of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Management of Corneal Diseases. **Seminars in Ophthalmology**, 36, n. 8, p. 641-648, Nov 2021. Article.

TAN, J. C. K.; NGUYEN, V.; FENWICK, E.; FERDI, A. *et al.* Vision-Related Quality of Life in Keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study. **Cornea**, 38, n. 5, p. 600-604, May 2019. Article.

THOMPSON, A. C.; JAMMAL, A. A.; MEDEIROS, F. A. A Deep Learning Algorithm to Quantify Neuroretinal Rim Loss From Optic Disc Photographs. **American Journal of Ophthalmology**, 201, p. 9-18, May 2019. Article.

TING, D. S. J.; FOO, V. H. X.; YANG, L. W. Y.; SIA, J. T. *et al.* Artificial intelligence for anterior segment diseases: Emerging applications in ophthalmology. **British Journal of Ophthalmology**, 105, n. 2, p. 158-168, Feb 2021. Review.

TING, D. S. W.; PENG, L.; VARADARAJAN, A. V.; KEANE, P. A. *et al.* Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. **Progress in Retinal and Eye Research**, 72, p. 100759, Sep 2019. Review.

TITANO, J. J.; BADGELEY, M.; SCHEFFLEIN, J.; PAIN, M. *et al.* Automated deep-neural-network surveillance of cranial images for acute neurologic events. **Nature Medicine**, 24, n. 9, p. 1337-+, Sep 2018. Article.

TOPOL, E. **Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again**. New York: Basic Books, 2019. 400 p.

TOPOL, E. J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. **Nature Medicine**, 25, n. 1, p. 44-56, Jan 2019. Review.

TURING, A. M. I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. **Mind**, LIX, n. 236, p. 433-460, 1950.

VINCIGUERRA, R.; AMBROSIO, R.; ELSHEIKH, A.; ROBERTS, C. J. *et al.* Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. **Journal of Refractive Surgery**, 32, n. 12, p. 803-810, Dec 2016. Article.

WANG, X. S.; PENG, Y. F.; LU, L.; LU, Z. Y. *et al.*, 2017, English, Honolulu, HI. **ChestX-ray8: Hospital-scale Chest X-ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases**. NEW YORK: IEEE, 2017. 3462-3471. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000418371403058.

WOLFF, J.; PAULING, J.; KECK, A.; BAUMBACH, J. The Economic Impact of Artificial Intelligence in Health Care: Systematic Review. **Journal of Medical Internet Research**, 22, n. 2, p. e16866, Feb 2020. Review.

WOLLENSAK, G.; SPOERL, E.; SEILER, T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. **American Journal of Ophthalmology**, 135, n. 5, p. 620-627, May 2003. Article.

WONG, D.; YIP, S. Machine learning classifies cancer. **Nature**, 555, n. 7697, p. 446-447, Mar 2018. Editorial Material.

WU, X. H.; LIU, L. X.; ZHAO, L. Q.; GUO, C. *et al.* Application of artificial intelligence in anterior segment ophthalmic diseases: diversity and standardization. **Annals of Translational Medicine**, 8, n. 11, Jun 2020. Review.

YOUSEFI, S.; KIWAKI, T.; ZHENG, Y. H.; SUGIURA, H. *et al.* Detection of Longitudinal Visual Field Progression in Glaucoma Using Machine Learning. **American Journal of Ophthalmology**, 193, p. 71-79, Sep 2018. Article.

YOUSEFI, S.; YOUSEFI, E.; TAKAHASHI, H.; HAYASHI, T. *et al.* Keratoconus severity identification using unsupervised machine learning. **Plos One**, 13, n. 11, Nov 2018. Article.

ZARBIN, M. A. Artificial Intelligence: Quo Vadis? **Translational Vision Science & Technology**, 9, n. 2, p. 1-1, 2020.

ZEILER, M. D.; FERGUS, R., 2014, English, Zurich, SWITZERLAND. **Visualizing and Understanding Convolutional Networks**. CHAM: Springer International Publishing Ag, 2014. 818-833. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000345524200047.

ZHAO, W. X.; SHEN, Y.; JIAN, W. J.; SHANG, J. M. *et al.* Comparison of Corneal Biomechanical Properties between Post-LASIK Ectasia and Primary Keratoconus. **Journal of Ophthalmology**, 2020, p. 1-8, Oct 2020. Article.

ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

	UNIFESP - HOSPITAL SÃO PAULO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - HSP/UNIFESP	
---	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicabilidade de inteligência artificial utilizando dados de tomografia corneana por método Scheimpflug para identificação de ceratocone

Pesquisador: Rossen Mihaylov Hazarbassanov

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 28091019.3.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.977.789

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0094/2020 (parecer final)

Trata-se de projeto de Mestrado de José Arthur Pinto Milhomens Filho.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Rossen Mihaylov Hazarbassanov.

Projeto vinculado ao Departamento de Oftalmologia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (<PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1485125.pdf> 17/01/2020).

APRESENTAÇÃO:

Objetivo: Estudo retrospectivo com coleta de imagens de tomografia corneana por método de Scheimpflug para determinar a acurácia da inteligência artificial sem supervisão na identificação de doenças corneanas como o ceratocone e sua progressão.

Métodos: Serão coletados exames de tomografia corneana por método Scheimpflug dos últimos 10 anos contendo seguintes parâmetros biomecânicos da córnea: ceratometria corneana.

Endereço: Rua Botucatu, 740	CEP: 04.023-900
Bairro: VILA CLEMENTINO	Município: SAO PAULO
UF: SP	E-mail: cep@unifesp.br
Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.977.789

paquimetria, elevação anterior e posterior da córnea, asfericidade e BAD-D, conforme o estágio de ceratocone do Índice TKC. Utilizando-se da ferramenta de aprendizado computacional tSNE (t-distributed stochastic neighbor embedding) será realizado a clusterização dos grupos de acordo com as características corneanas mais semelhantes entre si e posteriormente atribuídos marcadores clínicos com base no Índice TKC.

Resultados esperados: A expectativa do estudo é encontrar método não supervisionado de aprendizado computacional com acurácia superior aos disponíveis no mercado atualmente para identificação de casos de ceratocone. Espera-se possibilitar a melhora da qualidade de vida dos portadores de ceratocone a partir do diagnóstico precoce, identificação da progressão e viabilização de conduta apropriada conforme o estágio da doença.

HIPÓTESE: Avaliar aplicabilidade do uso da inteligência artificial na identificação de casos de ceratocone a partir da submissão de dados de tomografia corneana obtidas por método Scheimpflug em software de aprendizado computacional.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Determinar se a inteligência artificial sem supervisão pode ser aplicada à tomografia corneana por método de Scheimpflug para detectar doenças corneanas como o ceratocone e sua progressão.

Objetivo Secundário: Analisar através do Índice TKC (Topographical Keratoconus Classification) os seguintes parâmetros biomecânicos da córnea: ceratometria corneana, paquimetria, elevação anterior e posterior da córnea, asfericidade e BAD-D, conforme o estágio de ceratocone.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador(a) declara:

Riscos: Poderá causar algum grau de desconforto ou constrangimento aos participantes com o uso dos dados de tomografia corneana dos mesmos.

Benefícios: Possibilidade de criação de um método de identificação de casos de ceratocone, especialmente os subclínicos, a partir de software de aprendizado computacional, possibilitando a melhora da qualidade de vida dos portadores de ceratocone a partir do diagnóstico precoce, identificação da progressão e viabilização de conduta apropriada conforme o estágio da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: Observacional

Endereço: Rua Botucatu, 740	CEP: 04.023-900
Bairro: VILA CLEMENTINO	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.977.789

LOCAL: Departamento de Oftalmologia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

PARTICIPANTES: 1500 imagens.

Critério de Inclusão: Serão selecionadas todas as imagens classificadas dentro do índice de TKC entre os 5 estágios, de 0 (normal) a 4 (ceratocone avançado).

Critério de Exclusão: Será selecionado um exame aleatório de cada olho e excluídos do estudo aqueles em que a classificação ABCD ou o índice TKC não puderem ser calculados. Serão ainda excluídas imagens cujo índice de confiabilidade para análise dos dados não atinja o padrão estipulado pelo software do PENTACAM ("Error status" diferente de zero).

PROCEDIMENTOS: Estudo retrospectivo com coleta de imagens de tomografia corneana por método de Scheimpflug realizadas nos últimos 11 anos a partir de exames de PENTACAM serão levantadas. Serão selecionados apenas exames com status "OK" e "Error" igual a 0 (zero). Olhos normais e olhos patológicos (como por exemplo, ceratocone e suspeita de ceratocone) terão seus parâmetros corneanos como ceratometria, erro refrativo, elevação anterior e paquimetria inseridos em um algoritmo de aprendizado computacional para identificar padrões que possam prever o início e a progressão de doenças corneanas.

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1-Foram apresentados adequadamente os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma.

2-Outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:

a) Ofício CoEP do HSP-HU/UNIFESP nº 573/2019.

3- O(A) Pesquisador(a) solicitou a dispensa do TCLE (ver documento <Pedido_Isencao_TCLE.docx>).

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 3939874 de 27 de Março de 2020. PROJETO APROVADO.

PENDÊNCIA 1. Deve ser enviada declaração, assinada pelo pesquisador principal, de garantia de sigilo e anonimização dos dados e de responsabilização por qualquer problema em relação a

Endereço:	Rua Botucatu, 740	CEP:	04.023-900
Bairro:	VILA CLEMENTINO		
UF:	SP	Município:	SAO PAULO
Telefone:	(11)5571-1062	Fax:	(11)5539-7162
		E-mail:	cep@unifesp.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.977.789

quebra de sigilo dos participantes. Neste documento deve constar que o pesquisador está ciente que deverá orientar os demais pesquisadores envolvidos no projeto sobre o sigilo e a anonimização dos dados.

RESPOSTA: JÁ SUBMETIDO NO SISTEMA DA PLATAFORMA BRASIL DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE PELA PROTEÇÃO DE SIGILO DOS DADOS E PELA ANONIMIZAÇÃO DOS DADOS CONFORME SOLICITADO NA PENDÊNCIA.

PENDÊNCIA 2. No campo riscos do formulário consta "Riscos: Poderá causar algum grau de desconforto ou constrangimento aos participantes com o uso dos dados de tomografia corneana dos mesmos". Corrigir o formulário de submissão da Plataforma Brasil, pois na presente pesquisa existe a possibilidade de quebra de sigilo das informações. Exemplo: "Há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra."

RESPOSTA: CORRIGIDO TRECHO CONFORME SOLICITADO NA PLATAFORMA BRASIL:

"Poderá causar algum grau de desconforto ou constrangimento aos participantes com o uso dos dados de tomografia corneana dos mesmos. Há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra."

PENDÊNCIAS ATENDIDAS

Considerações Finais a critério do CEP:

1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1485125.pdf	31/03/2020 17:23:16		Aceito
Outros	CARTAREPOSTA_Rossen_28032020 F.doc	31/03/2020 17:22:26	Rossen Mihaylov Hazarbassanov	Aceito

Endereço:	Rua Botucatu, 740
Bairro:	VILA CLEMENTINO
UF:	SP
Município:	SAO PAULO
CEP:	04.023-900
Telefone:	(11)5571-1062
Fax:	(11)5539-7162
E-mail:	cep@unifesp.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.977.789

Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Responsabilidade_Quebra_Sigilo.docx	31/03/2020 17:20:41	Rossen Mihaylov Hazarbassanov	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Liberacao_COEP_novo.pdf	17/01/2020 17:02:11	JOSE ARTHUR PINTO MILHOMENS FILHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Aplicabilidade_da_inteligencia_artificial_utilizando_dados_de_tomografia_cornea_na_por_metodo_Scheimpflug_para_identificacao_de_ceratocone_PLATAFORMA_BRASIL.docx	17/01/2020 17:00:42	JOSE ARTHUR PINTO MILHOMENS FILHO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rost_ROSSEN.pdf	17/01/2020 16:57:35	JOSE ARTHUR PINTO MILHOMENS FILHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Pedido_Isencao_TCLE.docx	17/01/2020 16:56:31	JOSE ARTHUR PINTO MILHOMENS FILHO	Aceito
Orçamento	Orcamento_Rossen.pdf	17/01/2020 16:55:03	JOSE ARTHUR PINTO MILHOMENS FILHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Abril de 2020

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 740
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br

Página 05 de 05

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Conforme consta na Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (acima), houve dispensa do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) para este projeto. Abaixo, segue a carta enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa e submetida na Plataforma Brasil com a justificativa da dispensa do TCLE.

14 de janeiro de 2020

PEDIDO DE ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp

Sr(a) Coordenador(a),

Solicitamos ao Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição, a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto encaminhado para apreciação.

O projeto intitulado projeto **“Aplicabilidade da inteligência artificial utilizando dados de tomografia corneana por método Scheimpflug para identificação de ceratocone”** é um estudo observacional retrospectivo e, portanto, não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa.

As razões para solicitação da isenção do TCLE são enumeradas abaixo:

1. Levantamento retrospectivo de exames de tomografia corneana, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente;
2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional;
3. População de estudo sem seguimento na instituição no presente;
4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação. Esses dados não serão objetos de análise.

Por esses motivos e como o uso e destinação dos dados coletados durante este projeto de pesquisa estão descritos no mesmo, solicitamos a dispensa do referido documento.

Atenciosamente,

Dr. Rossen Mihaylov Hazarbassanov PhD (orientador)

Dr José Arthur Pinto Milhomens Filho (aluno)

Bibliografia consultada

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 14724: Informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro; 2011.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Normas de apresentação tabular. 3a ed. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 1993.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication [Internet]. Philadelphia (PA): ICMJE Secretariat office, American College of Physicians; [updated 2008 Oct; cited 2021 Mar 12]. Available from: <http://www.icmje.org>

Normas para teses e dissertações [Internet]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2021 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.bibliotecacsp.sites.unifesp.br/servicos/normas-teses-dissertacoes>

Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited 2021 Mar 12]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>