

UNIVERSIDADE ABERTA



Aspectos do rastreamento do glaucoma auxiliados por técnicas automatizadas em imagens com menor qualidade do disco óptico.

José Carlos Raposo da Camara

Doutoramento em Ciência e Tecnologia Web

2023

UNIVERSIDADE ABERTA



Aspectos do rastreamento do glaucoma auxiliados por técnicas automatizadas em imagens com menor qualidade do disco óptico.

José Carlos Raposo da Camara

Tese de Doutoramento orientada por

Prof. Doutor António Manuel Trigueiros da Silva Cunha
(Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal)

Prof. Doutor Ivan Miguel Serrano Pires
(Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal)

Dedicatória

"O tempo abre espaços e cria estradas. É preciso preencher estes espaços e trilhar estas estradas para saber o que é possível e o que é impossível, pois a história tem limite e propostas"

Paulo Freire

Aos meus pais e irmã (in memoriam).

Aos orientadores, que tanto contribuíram e motivaram este trabalho. Agradeço o carinho com que me receberam e todos os conhecimentos que compartilhamos.

Aos pacientes que vieram ao meu ambulatório em primeira consulta com queixas vagas de embaçamento visual sendo diagnosticados com glaucoma avançado.

Agradecimentos

Esta tese não seria possível sem o auxílio de muitas pessoas.

Em especial, gostaria de agradecer o meu orientador Professor António Cunha pelo incentivo e motivação, fazendo-me crer que o impossível poderia ser possível,

Resumo

O glaucoma é uma neuropatia óptica cuja progressão pode levar a cegueira. Representa a principal causa de perda visual de caráter irreversível em todo o mundo para homens e mulheres. A detecção precoce através de programas de rastreamento feita por especialistas é baseada nas características do nervo óptico, em biomarcadores oftalmológicos (destacando-se a pressão ocular) e exames subsidiários, com destaque ao campo visual e OCT. Após o reconhecimento dos casos é feito o tratamento com finalidade de estacionar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, estes programas têm limitações, principalmente em locais mais distantes dos grandes centros de tratamento especializado, insuficiência de equipamentos básicos e pessoal especializado para oferecer o rastreamento a toda a população, faltam meios para locomoção a estes centros, desinformação e desconhecimento da doença, além de características de progressão assintomática da doença.

Esta tese aborda soluções inovadoras que podem contribuir para a automação do rastreamento do glaucoma utilizando aparelhos portáteis e mais baratos, considerando as necessidades reais dos clínicos durante o rastreamento.

Para isso foram realizadas revisões sistemáticas sobre os métodos e equipamentos para apoio à triagem automática do glaucoma e os métodos de aprendizado profundo para a segmentação e classificação aplicáveis. Também foi feito um levantamento de questões médicas relativas à triagem do glaucoma e associá-las ao campo da inteligência artificial, para dar mais sentido as metodologias automatizadas. Além disso, foi criado um banco de dados privado, com vídeos e imagens de retina adquiridos por um smartphone acoplado a lente de baixo custo para o rastreamento do glaucoma e avaliado com métodos do estado da arte. Foram avaliados e analisados métodos de detecção automática de glaucoma utilizando métodos de aprendizado profundo de segmentação do disco e do copo óptico em banco de dados públicos de imagens de retina. Finalmente, foram avaliadas técnicas de mosaico e de detecção da cabeça do nervo óptico em imagens de baixa qualidade obtidas para pré-processamento de imagens adquiridas por smartphones acoplados a lente de baixo custo.

Palavras-chave: triagem do glaucoma, *aprendizado profundo*, retinal images, mobile devices, segmentation, glaucoma classification, optic disc, cup, CNN, CAD.

Abstract

Glaucoma is an optic neuropathy whose progression can lead to blindness. It represents the leading cause of irreversible visual loss worldwide for men and women. Early detection through screening programs carried out by specialists is based on the characteristics of the optic papilla, ophthalmic biomarkers (especially eye pressure), and subsidiary exams, emphasizing the visual field and optical coherence tomography (OCT). After recognizing the cases, the treatment is carried out to stop the progression of the disease and improve the quality of patients' life. However, these screening programs have limitations, particularly in places further away from the sizeable, specialized treatment centers, due to the lack of essential equipment and technical personnel to offer screening to the entire population, due to the lack of means of transport to these centers, due to lack of information and lack of knowledge about the disease, considering the characteristics of asymptomatic progression of the disease.

This thesis aims to develop innovative approaches to contribute to the automation of glaucoma screening using portable and cheaper devices, considering the real needs of clinicians during screening.

For this, systematic reviews were carried out on the methods and equipment to support automatic glaucoma screening, and the applicable deep learning methods for segmentation and classification. A survey of medical issues related to glaucoma screening was carried out and associated with the field of artificial intelligence to make automated methodologies more effective. In addition, a private dataset was created, with videos and retina images acquired using a low-cost lens-coupled cell phone, for glaucoma screening and evaluated with state-of-the-art methods. Methods of automatic detection of glaucoma using deep learning methods of segmentation of the disc and optic cup were evaluated and analyzed in a public database of retinal images. In the case of deep learning classification methods, these were evaluated in public databases of retina images and in a private database with low-cost images. Finally, mosaic and object detection techniques were evaluated in low-quality images obtained for pre-processing images acquired by cell phones coupled with low-cost lenses.

Keywords: glaucoma screening, deep learning, retinal images, mobile devices, segmentation, glaucoma classification, optical disc, cup, CNN, CAD.

Índice

<i>Dedicatória</i>	i
<i>Agradecimentos</i>	iii
<i>Resumo</i>	v
<i>Abstract</i>	vii
<i>Índice</i>	ix
<i>Índice de figuras</i>	xii
<i>Índice de tabelas</i>	xiv
Abreviações utilizadas	xvi
CAPÍTULO I – Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Motivação	3
1.3 Contribuições	3
1.4 Publicações do autor	4
1.5 Participações em Conferências Internacionais e Congressos no Brasil	5
1.6 Colaborações em projetos de pesquisa e teses de mestrado	5
1.7 Estrutura do Documento	5
CAPÍTULO II - Fundamentos Médicos	7
2.1 Introdução	7
2.2 Fundamentos do rastreamento do glaucoma	9
2.2.1 Rastreamento de glaucoma	11
2.2.2 Métricas usadas para avaliação de glaucoma	15
2.3 Equipamentos de visualização da retina	18
2.3.1 Retinógrafo	18
2.3.2 Câmeras fotográficas digitais	18
2.3.4 Lentes	19
2.3.5 Lâmpada de Fenda	20
2.3.6 Oftalmoscópio direto	20
2.3.7 Oftalmoscópio binocular indireto	20
2.3.8 Dispositivos Móveis	21
2.4 Nota conclusiva	24

CAPÍTULO III – Revisão da literatura	25
3.1 Introdução.....	25
3.2 Bancos de dados públicos	27
3.3 Métodos de Aprendizado Profundo	34
3.3.1 Rastreamento do Glaucoma	34
3.3.2 Segmentação dos Limites Externos e Cálculos de Medição de Estruturas de Discos Ópticos	39
3.3.3 Segmentação dos Limites Externos do Disco Óptico e da Escavação pela detecção de características glaucomatosas do disco óptico.....	43
3.4 Métodos de Segmentação	49
3.5 Métodos de Classificação.....	55
3.6 Discussão.....	60
3.7 Nota conclusiva.....	61
CAPÍTULO IV – Base de dados privada	62
4.1 Introdução	62
4.2 Apresentação de dados clínicos das amostras de estudo	64
4.3 Anotação manual do disco e copo óptico.....	66
4.3.1 Principais dificuldades para segmentação manual das imagens	69
4.4 Aplicação do DL em amostras de estudo.....	69
4.5 Metodologia baseada em mosaico	70
4.6 Nota Conclusiva.....	71
CAPÍTULO V - Bases de dados públicas – Visão crítica	72
5.1 Introdução.....	72
5.2 Fundamentos dos bancos de dados públicos	73
5.3 Apresentação dos bancos de dados públicos usados para estudo da retina	73
5.4 Recomendações para o uso dos bancos de dados públicos	77
5.4.1 Porque escolher conjunto de bases de dados com segmentações e partições pré-definidas.....	77
5.4.2 Porque utilizar apenas imagens (sem dados clínicos) nas arquiteturas DL pode ser problemático.....	77
5.4.3 Porque a quantidade e a diversidade de imagens é um aspecto importante.	78
5.5 Métricas de avaliação	78
5.6 Metodologia.....	79
5.6.1 Apresentação e características das fotografias coloridas de fundo	79
5.6.2 Resultados dos bancos de dados	86
5.7 Discussão.....	90

5.7.1	Recomendações para melhorar as bases de dados	91
5.7.2	Limitação dos bancos de dados públicos.	92
5.7.3	Implicações clínicas e futuro dos bancos de dados	93
5.7	Nota conclusiva.....	95
CAPÍTULO VI Triagem do glaucoma através de abordagens de aprendizado profundo em imagens de baixa qualidade.		
6.1	Introdução.....	97
6.2	Materiais e Métodos.....	97
6.2.1	Preparação de dados.....	98
6.2.2	Triagem de Glaucoma	99
6.2.3	Avaliação do modelo	103
6.3	Resultados e discussão	104
6.3.1	Triagem de Glaucoma Baseada em Métodos de Classificação	104
6.3.2	Triagem de Glaucoma Baseada em Métodos de Segmentação.....	108
6.3.3	Métodos de classificação em um banco de dados privado.	117
6.4	Nota Conclusiva	120
CAPÍTULO VII - Uso de técnica de mosaico para detecção do glaucoma em vídeos da retina de baixa qualidade		
7.1	Introdução.....	122
7.2	Trabalhos relacionados.....	124
7.2.1	Detecção de Objetos	124
7.2.2	Mosaico	126
7.3	Materiais e Métodos.....	127
7.3.1	Conjuntos de dados.....	128
7.3.2	Preparação de dados.....	129
7.3.3	Treinamento.....	131
7.3.4	Transformação de dados.....	133
7.3.5	Avaliação	137
7.4	Resultados e discussão	139
7.4.1	Detecção da cabeça do NO	139
7.4.2	Mosaico	141
7.5	Nota conclusiva.....	143
CAPÍTULO VIII - Conclusões e Trabalhos Futuros.....		
BIBLIOGRAFIA.....		150

Índice de figuras

Figura 1 Esquema do olho humano com ênfase na cabeça do NO.	9
Figura 2 a) Estruturas do polo posterior e aumento da escavação do nervo óptico.....	10
Figura 3 Diagramas de campo visual.	13
Figura 4 Exemplo de exame de OCT	14
Figura 5 Exemplos de alterações no disco óptico glaucomatoso.....	14
Figura 6 Imagem da retina do olho normal e glaucomatoso.....	15
Figura 7 Índices CDR utilizados para avaliar a progressão do glaucoma.	16
Figura 8 Biomicroscopia de fundo com lâmpada de fenda e lente de 78 e 90 D.....	19
Figura 9 Representação de um oftalmoscópio direto e sua imagem	20
Figura 10 Oftalmoscópio indireto e sua imagem com lente de 20 D.....	21
Figura 11 Exemplos de papilas com características glaucomatosas	65
Figura 12 Exemplos de papilas em pacientes com suspeita de glaucoma (gs).	65
Figura 13 Fotografias de papila de pacientes sem evidências de glaucoma (g-)	65
Figura 14 Localização do disco óptico direito fotos obtidas do vídeo de 15s.....	67
Figura 15 Demarcação manual dos limites da disco óptico direito em azul.	67
Figura 16 Demarcação do disco, do copo óptico, e da região da camada de fibras.....	68
Figura 17 As segmentações nos formatos “. saa”, “.pmg” e “.xml”	68
Figura 18 Exemplos de fotografias do grupo partitioned_by_hospital.....	80
Figura 19 Exemplos de imagens do grupo partitioned randomly.	81
Figura 20 Imagem drishtiGS, máscara da escavação e do disco óptico.	82
Figura 21 Imagem drishtiGS com as máscaras da escavação e do disco	82
Figura 22 Imagem da base REFUGE com escavação normal e aumentada.....	84
Figura 23 Imagem da base REFUGE sem glaucoma e com glaucoma (direita).....	85
Figura 24 Imagem da base REFUGE reduzida a 25% do tamanho original.	85

Figura 25	Curvas ROC para modelos DL	87
Figura 26	Curva ROC para detecção do “notch” na base DRISHTI-GS1.....	88
Figura 27	Curvas ROC e valores AUC e a relação copo-disco vertical (vCDR) REFUGE...89	
Figura 28	Esquema do modelo para rastreamento de glaucoma.	98
Figura 29	Organização dos dados para treinamento dos modelos.....	99
Figura 30	Mapas de ativação dos modelos de classificação	108
Figura 31	Curvas ROC para classificação de glaucoma em bancos de dados.....	113
Figura 32	Curvas ROC para classificação de glaucoma no K-Fold.....	114
Figura 33	Caixas de dados para cada modelos de segmentação do disco e copo	116
Figura 34	Mapas de ativação para bases privadas.....	119
Figura 35	Imagem do banco privado e imagem do banco público FIRE	123
Figura 36	Previsão de caixas delimitadoras com detector YOLO	125
Figura 37	Diagrama da metodologia utilizada na técnica de mosaico.....	127
Figura 38	Exemplo de como as imagens do banco privado foram cortadas.....	131
Figura 39	Gráfico de perda do treinamento do modelo YOLOv4.....	132
Figura 40	Gráfico de perdas no treinamento e na validação	133
Figura 41	Exemplo de aplicação o método proposto; limiar do Otsu e adaptativo	135
Figura 42	Fluxo da técnica do mosaico.....	137
Figura 43	Comparação entre os resultados da métrica MAE e IoU	138
Figura 44	Exemplo de resultados visuais de caixas delimitadoras	139
Figura 45	Exemplo de caixas delimitadoras do método proposto.....	140
Figura 46	Exemplo de caixas delimitadoras do YOLO v4.....	140
Figura 47	Resultado do mosaico obtido com o modelo de GLAMpoints no DS1.....	142
Figura 48	Resultado do mosaico obtido com o modelo <i>GLAMpoints</i> no DS2.	142
Figura 49	Comparação do mosaico aplicado ao DS1	143

Índice de tabelas

Tabela 1 Exemplo de anamnese.....	12
Tabela 2 Resumo das vantagens e desvantagens do equipamento.	22
Tabela 3 Dispositivos portáteis encontrados no mercado.....	23
Tabela 4. Resumo das características dos bancos de dados públicos.....	32
Tabela 5. Métodos DL para rastreamento de glaucoma.....	39
Tabela 6. Segmentação dos limites externos do disco óptico.	43
Tabela 7. Segmentação dos limites externos do disco óptico e copo.....	48
Tabela 8 Exemplo características clínicas da amostra privada.	62
Tabela 9 Comparação entre banco padrão ouro com outros disponíveis na internet. .	76
Tabela 10 Características dos bancos de dados públicos com padrão ouro.....	79
Tabela 11 Apresentação das fotografias coloridas de fundo da base RIM-ONE DL.....	80
Tabela 12 Resultados das equipes participantes no conjunto de testes REFUGE	89
Tabela 13 Principais vantagens e desvantagens dos bancos de dados padrão ouro. ...	91
Tabela 14 Resultados para os modelos treinados em cada banco de dados.....	105
Tabela 15 Resultados dos métodos de classificação de glaucoma de última geração.	105
Tabela 16 Resultados para os modelos com CV de dobra K	106
Tabela 17 Resultados para os modelos em K-fold CV para o teste leave-one-out.....	106
Tabela 18 Resultados para segmentação do disco em cada modelo e o K-Fold CVDB	109
Tabela 19 Resultados da segmentação do copo e o K-Fold CVDB.	110
Tabela 20 Resultados da classificação do glaucoma com cálculos de CDR.....	112
Tabela 21 Resultados para os modelos com CV para cada conjunto de teste	118
Tabela 22 Resultados para os modelos em K-fold CV para o teste leave-one-out.....	118
Tabela 23 Divisão do banco de dados privado	128
Tabela 24 Divisão do banco de dados público do FIRE em categorias.....	129
Tabela 25 Variações de vários parâmetros no treinamento de rede GLAMpoints.....	133

Tabela 26 Resultados gerais (desvio médio e padrão) de comparação dos métodos..141

Abreviações utilizadas

Acc	Acurácia
ACDR	Área relativa a razão disco e escavação
AUC	Área sob a curva ROC
CA	Câmara anterior do olho
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CFPs	Fotografias coloridas de fundo
CN	Camada neuro retiniana do disco óptico
CP	Câmara posterior do olho
CV	Campo visual
CNFR	Camada de fibras nervosas da retina
CNN	Redes neurais convolucionais
DL	Aprendizado profundo
DP	Dioptrias
FP	Falso positivo
FN	Falso negativo
GAA	Glaucoma de ângulo aberto
GAF	Glaucoma de ângulo fechado
HA	Humor aquoso
IA	Inteligência artificial
IoU	Intersection over Union
ML	Aprendizado de máquina
mmHg	Milímetros de mercúrio
NO	Cabeça do nervo óptico
OC	Limite do copo óptico
OCT	Tomografia de coerência óptica
OD	Limite do disco óptico

ONH	Cabeça do nervo óptico
PIO	Pressão intra ocular
REF	Máscaras de referência
RNFL	Camada de fibras nervosas da retina
ROI	Região de interesse
ROC	Característica operacional do receptor
Sen	Sensibilidade
Spe	Especificidade
TN	Verdadeiro negativo
TP	Verdadeiro positivo
WHO	Organização Mundial de Saúde

CAPÍTULO I – Introdução

Este capítulo apresenta uma breve descrição da doença glaucomatosa, enfatizando a importância diagnóstica e tratamento precoces, sugerindo maneiras de ampliar o rastreamento automatizado através da análise de imagens da cabeça do nervo óptico obtidas por aparelhos portáteis e mais baratos como lentes de baixo custo acopladas a dispositivos móveis e rastrear o glaucoma utilizando metodologias de inteligência artificial com finalidade de ampliar o rastreamento populacional.

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica caracterizada por danos de caráter irreversível na camada de fibras nervosas da retina (RNFL) resultante de alterações características do campo visual (CV). Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO) é a principal causa de cegueira irreversível, com estimativa de 111,8 milhões de casos em 2040 (Tham et al. 2014). A doença tem evolução assintomática e no momento do diagnóstico muitos casos já tiveram algum dano visual com graus variáveis de incapacidade para o trabalho e para as atividades da vida diária.

Um rastreamento generalizado e frequente às populações permitiria diagnosticar os casos precocemente, e desta forma proceder a tratamentos de estabilização do seu progresso, salvaguardando a perda de visão. No entanto, há variadíssimas razões que dificultam o rastreamento, principalmente em locais mais distantes dos locais de tratamento especializado, pela insuficiência de equipamentos básicos e pessoal especializado, falta de meios para locomoção a estes centros, característica de progressão assintomática da doença.

Na rotina oftalmológica o rastreamento do glaucoma é baseado nas características do disco óptico, biomarcadores oftalmológicos, notadamente a pressão ocular, dados clínicos e muitas vezes são necessários exames complementares, com destaque ao campo visual e OCT. O reconhecimento das características glaucomatosas no disco, seja por observação direta ou documentadas por fotografias, têm grande importância na detecção do glaucoma, mas ainda pode causar dúvida diagnóstica entre especialistas, principalmente nos estágios precoces da doença.

A IA tem revolucionado o diagnóstico por imagens e tem potencial para oferecer bons resultados no rastreamento do glaucoma (SINGH, Law Kumar et al., [s. d.]), através da

análise de imagens do disco óptico, permitindo dar apoio diagnóstico aos especialistas. Contudo, seu uso ainda é desaconselhado para o rastreamento populacional pela falta de padronização de métodos e baixa amostragem de dados públicos.

Os aparelhos utilizados na obtenção das fotografias da retina com melhor qualidade têm alto custo e nem sempre estão disponíveis no atendimento, principalmente em locais mais distantes e com poucos recursos econômicos. Neste aspecto, é vantajosa a documentação fotográfica através de aparelhos portáteis agregados a um sistema de transmissão dos dados. O smartphone possui algumas destas características, conseguindo captar imagens da retina com auxílio de uma lente que acoplada a sua objetiva mesmo com a pupila sem dilatar. As imagens obtidas pelo smartphone têm menor qualidade do que as obtidas por aparelhos tradicionais como os retinógrafos, ainda assim, podem ser avaliadas por especialistas e por um sistema de IA.

1.1 Objetivos

O objetivo desta dissertação é aliar alguns aspectos médicos para rastrear o glaucoma e contribuir para construção do rastreio automatizado do disco óptico por técnicas aprendizado profundo, para:

1. Adquirir um conjunto de vídeos e imagens privadas da retina adquiridas por um smartphone para avaliação por métodos de aprendizagem profunda (DL),
2. Comprovar a possibilidade de análise do disco óptico glaucomatoso através de imagens de baixa qualidade,
3. Aplicar métodos DL na análise de amostras privadas com menor qualidade e comparar com bases de dados públicos com maior qualidade,
4. Aliar alguns conhecimentos dos especialistas médicos e de engenharia que se utilizam de técnicas DL para análise de imagens médicas, potencializando o desenvolvimento de novas metodologias que ofereçam maior confiança e futuramente possam atingir nível ideal, com potencial de triar e diagnosticar a doença e diminuir possíveis opiniões diversas entre os especialistas.

1.2 Motivação

O glaucoma é uma doença grave, e representa a principal causa de cegueira de caráter irreversível no mundo. Na maior parte das vezes tem progressão assintomática, afetando mais de 67 milhões de pessoas no mundo, das quais 10% são cegas, ou seja, apresentam acuidade visual corrigida no melhor olho de 0,05 ou campo visual com menos de 10 graus no melhor olho com a melhor correção óptica.

A principal motivação deste estudo foi associar os conhecimentos médicos e da área de IA para viabilizar metodologias que possam rastrear automaticamente o glaucoma de forma eficaz. Isto pode ser feito por aparelhos mais baratos, que ofereçam portabilidade, qualidade e transmissão de dados pela internet, aliando técnicas de DL para o reconhecimento do disco óptico glaucomatoso e equalizar opiniões diagnósticas entre especialistas médicos e tratar o mais precocemente possível.

1.3 Contribuições

As principais contribuições foram relacionadas a:

- Revisão e publicação abrangente de métodos e equipamentos utilizados para apoio à triagem automática do glaucoma, aplicando metodologias de segmentação e classificação para o rastreamento do glaucoma,
- Revisão das bases de dados públicas utilizadas no rastreamento automatizado de papilas glaucomatosas, agregando informações relevantes do ponto de vista médico,
- Criação de uma base de dados privada, com vídeos e imagens de retina captadas através de um smartphone acoplado a lente de baixo custo,
- Levantamento de questões médicas relativas à triagem do glaucoma, associando ao campo da IA para dar mais efetividade as metodologias automatizadas,
- Avaliação do nervo óptico glaucomatoso utilizando métodos de DL de segmentação e classificação com produção de mapas de ativação, tanto no

banco de dados públicos com imagens de alta qualidade como na base de dados privada, com imagens de baixa qualidade.

- Utilização de métodos de mosaico tanto em banco de dados públicos de imagens de retina como em imagens de baixa qualidade,

1.4 Publicações do autor

Artigos em revistas

- **J. Camara**, A. Neto, I. M. Pires, M. V. Villasana, E. Zdravevski, e A. Cunha, “A Comprehensive Review of Methods and Equipment for Aiding Automatic Glaucoma Tracking”, *Diagnostics*, vol. 12, no 4, p. 935, 2022. **(JCR: 3.99, Q2)**
- **J. Camara**, A. Neto, I. M. Pires, M. V. Villasana, E. Zdravevski, e A. Cunha, “Literature Review on Artificial Intelligence Methods for Glaucoma Screening, Segmentation, and Classification”, *J. Imaging*, vol. 8, no 2, p. 19, 2022. **(JCR: 1.59, Q3)**
- **J. Camara**, B. Silva, A. Gouveia, I. M. Pires, P. Coelho, e A. Cunha, “Detection and Mosaicing Techniques for Low-Quality Retinal Videos”, *Sensors*, vol. 22, no 5, p. 2059, 2022. **(JCR: 3.58, Q2)**
- A. Neto, **J. Camara**, e A. Cunha, “Evaluations of Deep Learning Approaches for Glaucoma Screening Using Retinal Images from Mobile Device”, *Sensors*, vol. 22, no 4, p. 1449, 2022. **(JCR: 3.58, Q2)**
- **José Camara**, Roberto Rezende, Ivan Miguel Pires, António Cunha, Retinal Glaucoma Public Data Sets: What do we have and what is missing?, *Journal of Clinical Medicine*, 2022. **(JCR: 5.0, Q2)**

Artigos em conferências

- A. Neto, **J. Camara**, S. Oliveira, A. Cláudia, e A. Cunha, “Optic disc and cup segmentations for glaucoma assessment using cup-to-disc ratio”, *Procedia Comput. Sci.*, vol. 196, p. 485–492, 2022.
- H. Zengin, **J. Camara**, P. Coelho, J. M. Rodrigues, e A. Cunha, “Low-Resolution Retinal Image Vessel Segmentation”, *Universal Access in Human-Computer Interaction. Applications and Practice. HCII 2020. Lecture Notes in Computer Science*, vol 12189. Springer, Cham Volume 12189, Pages 611-627, 2020.
- **J. C. R. da Camara**, “Automatic Screening of Glaucomatous Optic Papilla Based on Smartphone Images and Patient’s Anamnesis Data”, 2018, p. 366–369.

- **Camara, J;** Cunha, A- Rastreamento do glaucoma realizado através de imagens obtidas por lentes de baixo custo acopladas a um smartphone “65º. Congresso Brasileiro de Oftalmologia”. link¹(acessado 22 de maio de 2022).

1.5 Participações em Conferências Internacionais e Congressos no Brasil

- PAMMS’18 held in Toledo (Spain) from 20 to 22th June 2018
- 65º Congresso Brasileiro de Oftalmologia, realizado de 21 a 23 de outubro de 2021, Natal(Brasil).

1.6 Colaborações em projetos de pesquisa e teses de mestrado

O candidato teve participação ativa nos seguintes projetos de pesquisa

- Hasan Zengin - 2021 Low-Resolution Retinal Image Vessel Segmentation, Projeto final de curso;
- Alexandre Henrique da Costa Neto - 2021, Tese de Mestrado em Bioinformática e Aplicações às Ciências da Vida;
- Bruno Reis Silva - 2021 Master’s in Electrical and Electronic Engineering, Framework for low-quality retinal mosaic.

1.7 Estrutura do Documento

Esta tese contém 8 capítulos. O Capítulo I apresenta a motivação para o trabalho, principais objetivos e contribuições, publicações e participações do autor em congressos e estruturação da tese. O Capítulo II aborda temas de conhecimento médico onde será apresentado um resumo introdutório, fundamentos do rastreamento do glaucoma, métricas usadas para avaliação do glaucoma, equipamentos utilizados rotineiramente para visualizar a retina e os desafios encontrados no rastreamento do glaucoma. No Capítulo III, apresentação de uma revisão bibliográfica sobre os bancos de dados públicos, métodos de aprendizado profundo, métodos de segmentação e de classificação do

¹ <https://cbo2021.com.br/cbo2021/programacao/resumo?trabalho=3320>

nervo óptico. O Capítulo IV descreve a obtenção de amostras privadas em 414 pacientes realizada entre 2018 e 2020 num local de atendimento oftalmológico primário na cidade de São Paulo (Brasil), como foram agrupadas e como foi feita a inserção de dados clínicos e a segmentação manual do disco e copo óptico em cada paciente. O Capítulo V discute as bases de dados públicas num contexto mais crítico comparado a realidade clínica. Os Capítulos VI e VII descrevem metodologias utilizadas para segmentação e classificação das bases de dados públicas de melhor qualidade (descritas no Capítulo V) e das amostras de privadas de menor qualidade (descritas no Capítulo IV). Finalmente, o Capítulo VIII conclui esta tese com a descrição dos pontos mais relevantes, propostas e contribuições futuras que podem melhorar o rastreamento automatizado do glaucoma.

CAPÍTULO II - Fundamentos Médicos

Na medicina, triar é aplicar um conjunto de ações para detectar sinais de uma doença. Poderão ser necessários exames adicionais para o diagnóstico de certeza. Neste capítulo serão apresentados alguns fundamentos médicos que embasam a rotina e o rastreamento do nervo óptico glaucomatoso, métodos para visualizar e obter imagens da retina, principais exames subsidiários utilizados e serão feitas considerações sobre o tratamento do glaucoma.

- **J. Camara, A. Neto, I. M. Pires, M. V. Villasana, E. Zdravevski, e A. Cunha, “A Comprehensive Review of Methods and Equipment for Aiding Automatic Glaucoma Tracking”, *Diagnostics*, vol. 12, no 4, p. 935, 2022. (JCR: 3.99, Q2)**

2.1 Introdução

Glaucoma é uma neuropatia óptica crônica geralmente assintomática, caracterizada por danos irreversíveis na camada de fibras nervosas da retina (RNFL), e redução da visão periférica e pode progredir com perda total da visão central. Afeta aproximadamente 80 milhões de pessoas em todo o mundo (Christopher et al. 2018). Nos países ocidentais, a perda de visão é frequentemente associada ao glaucoma de ângulo aberto, enquanto nas regiões do extremo oriente, é mais comum a incidência do glaucoma de ângulo fechado, mostrando variações da incidência entre diferentes raças e etnias e grupos (Stein et al. 2011; Weinreb et al. 2016).

Diferentes fatores de risco são responsáveis pela doença, incluindo antecedentes familiares, miopia acentuada e fatores genéticos que desempenham um papel essencial na herança da doença glaucomatosa (Gupta 2005). A incidência em parentes de primeiro grau parece aumentar o risco de desenvolver a doença, que geralmente progride de forma lenta e assintomática (Pan e Varma 2011), com perda progressiva da visão periférica. Ao contrário do campo visual, a visão central geralmente está preservada até os estágios mais avançados da doença. Em 2010, a prevalência global estimada de glaucoma foi de 60,5 milhões de pessoas, com 79,6 milhões de casos esperados em 2020 (Tham et al. 2014).

O rastreio do glaucoma deve ser realizado em cada avaliação médica através de um exame oftalmológico completo, avaliação das características glaucomatosas no nervo óptico, medida da pressão ocular (principal fator de risco) e exame de campo visual (N. Y. Tan et al. 2020). A avaliação do nervo óptico é o elemento diagnóstico mais

importante no rastreio e no controle da progressão da doença (Fatima Bokhari et al. 2018). No entanto, a visualização das características glaucomatosas no nervo óptico pode estar afetada pela média opacidade de meios, pupilas pequenas e diversas outras patologias retinianas como a retinopatia miópica, cicatrizes cório retinianas.

Em geral, a consulta oftalmológica passa pelas seguintes etapas:

- **Etapa 1:** a coleta do histórico do paciente e um exame oftalmológico, refratometria para verificar o grau dos óculos, verificação dos movimentos oculares, biomicroscopia para visualização da parte anterior do olho, oftalmoscopia direta e biomicroscopia para visualização do fundo do olho, tonometria (medição da pressão ocular), paquimetria (medição da espessura da córnea) e um diagnóstico presuntivo de patologias que deve incluir o rastreio do glaucoma,
- **Etapa 2:** os casos sabidamente negativos poderão ter retornos semestrais ou anuais, os casos suspeitos encaminhados para exames subsidiários e os positivos tratados. Os pacientes em tratamento serão acompanhados e podem necessitar de ajustes no tratamento de acordo com sua evolução.

O rastreio do glaucoma é dependente da experiência do profissional examinador. Baseia-se num conjunto de ações para avaliar o dano resultante da perda de fibras nervosas no nervo óptico, usando a razão entre os limites da escavação e da cabeça do nervo óptico (Kestenbaum 2013), como veremos a seguir. Vários casos de falsos negativos são dispensados na primeira consulta (Mehta et al. 2021; Salam et al. 2016). Além da pressão ocular, existem outros fatores de risco como a hipertensão arterial, envelhecimento, uso de corticóides, raça e história familiar (Gedde et al. 2021).

A progressão da doença leva à perda progressiva de células ganglionares da retina, visualizadas na camada neural, como afinamento da borda central e aumento da escavação, que ocorre muitas vezes de forma assimétrica entre os olhos. Alterações glaucomatosas estruturais podem ocorrer antes mesmo da detecção funcional de defeitos de glaucoma no CV. O “estudo do tratamento da hipertensão ocular” (OHTS) acompanha olhos com hipertensão ocular por fotografias e revela que um número significativo de pacientes apresentava alterações no CV antes mesmo da detecção do

defeito na rima neural (Gordon 2002), podendo levar a resultados falso-negativos nos casos em que o rastreamento é baseado apenas na observação das características do disco óptico glaucomatoso.

O tratamento do glaucoma baseia-se no controle da progressão da doença através de drogas que atuam na pressão ocular, reduzindo a produção de humor aquoso e resistência à eliminação de fluidos intraoculares. Além disso, as cirurgias filtrantes são utilizadas em determinadas situações, como na falha de tratamento clínico e aspectos sociais desfavoráveis.

O rastreamento da doença realizada no exame oftalmológico de rotina pode suscitar dúvidas mesmo entre os especialistas mais experientes, principalmente nos casos precoces e suspeitos. Segue-se um sumário dos principais fundamentos para o rastreio do glaucoma e dos equipamentos atualmente utilizados.

2.2 Fundamentos para o rastreio do glaucoma

A Figura 1 mostra um esquema do olho humano. A luz capturada do ambiente é focada na retina através do segmento anterior formado pela córnea, lente, íris, pupila. Na retina as imagens são transformadas em estímulos elétricos e seguem pelo nervo óptico para o cérebro onde serão interpretadas. A cabeça do NO é o local visível das principais alterações características da neuropatia glaucomatosa.

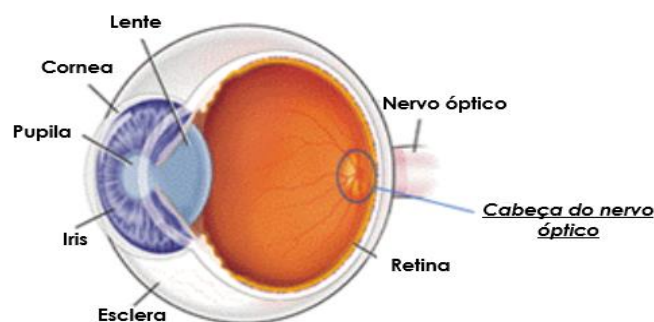


Figura 1 Esquema do olho humano com ênfase na cabeça do NO. ¹

¹ <http://www.visionmagnetto.com.ar/>

A luz externa é focada na retina por interfaces anteriores do olho, a saber lágrima, córnea, humor aquoso, íris e cristalino (Rank et al. 2021). Os cones e bastonetes são células especializadas da retina que convertem luz em estímulos elétricos que caminham na retina através das fibras de células ganglionares, nervo e tratos ópticos, indo para o córtex occipital (Maheshwari et al. 2019), onde as imagens são interpretadas. Estruturas da porção anterior do olho formada pela córnea, cristalino, íris e pupila controlam a nitidez e a quantidade de luz que atinge a retina (Maheshwari et al. 2019). A fotografia da retina apresenta estruturas que podem ser diferenciadas através de texturas e tonalidades de cores: parênquima retiniano, arcadas vasculares, disco óptico, copo óptico, mácula e fóvea. A Figura 2 a) mostra as principais estruturas do polo posterior. Figura 2 b) mostra o aumento da escavação do nervo óptico no glaucoma.

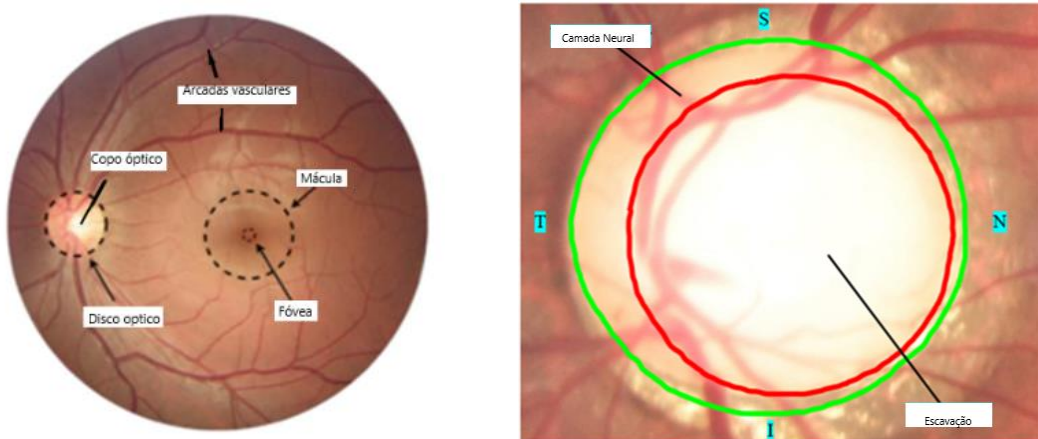


Figura 2 a) Principais estruturas do polo posterior. b) Aumento da escavação do nervo óptico.

Os cones e bastonetes são células especializadas da retina em transformar a luz em estímulos luminosos. Os cones são responsáveis pela visão mais afinada e em cores e os bastonetes pela percepção luminosa com pouca luz. A região da mácula tem uma maior concentração de cones. Os cones e bastonetes se conectam aos axônios de células ganglionares (que compõem as fibras da retina) e seguem distribuição arqueada característica que converge no disco óptico (Mary, Rajsingh, e Naik 2016) formando a

camada neural que se destaca da retina pela coloração alaranjada. A escavação aparece como uma zona mais esbranquiçada no centro da cabeça do nervo óptico e tende a aumentar no glaucoma como resultado da morte das fibras da camada neural (Figura 2 a) e b) (Werginz et al. 2020) , além disso, outros sinais podem ser evidenciados por alterações dos limites internos da camada neural como entalhes ou notch e atrofia setorial (Mary et al. 2016).

A retina pode fornecer sinais diagnósticos de outras doenças além do glaucoma: hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças distróficas e degenerativas (Mary et al. 2016), (Claro et al. 2018).

Como tem caráter assintomático, os pacientes não buscam uma consulta oftalmológica, podendo levar a diagnósticos tardios. Por esta razão, um rastreio populacional em massa é essencial para o diagnóstico precoce e tratamento antecipado (Hagiwara et al. 2018), (Neto, Camara, e Cunha 2022).

2.2.1 Rastreamento do glaucoma

O rastreamento do glaucoma é realizado rotineiramente por um oftalmologista, através de um conjunto de informações clínicas como dados de anamnese, observação do fundo do olho e valores de pressão intraocular. Exames subsidiários como campo visual e a tomografia de coerência óptica podem ser sugeridos.

2.2.1.1 Dados de anamnese

A história oftalmológica fornece dados clínicos de importância diagnóstica para as diversas patologias oculares, inclusive para o glaucoma, dados relacionados a uma inspeção externa dos olhos, registro de queixas e duração dos sintomas visuais, dados pessoais e histórico familiar, e do exame oftalmológico (Leung, Medeiros, e Weinreb 2008; Malik et al. 2019). Esses dados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 Exemplo de anamnese.

	Dados coletados
Inspeção externa	movimentos oculares, opacidades, olhos vermelhos, com secreção, e alteração do volume do olho.
Queixas oculares	embaçamento visual, presença de halos coloridos, perda de visão
Histórico pessoal	existência de doenças crônicas (por exemplo, diabetes, hipertensão, neurológicas e reumatológicas) e uso de medicamentos (por exemplo, esteroides, que aumentam a incidência de glaucoma).
Histórico familiar	incidência de glaucoma em parentes de primeiro grau.
Exame ocular	Exame de óculos, fundoscopia com visualização direta do nervo óptico; biomicroscopia realizada com auxílio de lâmpada de fenda que corta a luz em diferentes ângulos e permite a verificação de estruturas oculares

2.2.1.2 Pressão ocular (PIO)

A pressão ocular é um fator de risco associado ao glaucoma. Pode ser medida através de um dispositivo chamado tonômetro. Quando a PIO é maior que 21 mmHg, pode ser definida como hipertensão ocular, contudo, por motivos não totalmente esclarecidos, nem todos os olhos hipertensos desenvolvem glaucoma. Por outro lado, a doença pode ser desencadeada sob pressões oculares normais (glaucomas de baixa pressão). Córneas mais espessas podem resultar numa pressão ocular mais elevada e córneas mais finas numa pressão ocular mais baixa. Como vimos, o estudo clínico chamado Ocular Hypertension Treatment Study (Takwoingi et al. 2014) demonstrou que a PIO isolada não é um fator de caracterização diagnóstica.

2.2.1.3 Exame do campo visual (CV)

O exame de campo visual, campimetria ou perimetria automatizada acromática (branco-branco) tem grande importância no diagnóstico e evolução do glaucoma. É um exame dependente das informações fornecidas pelo paciente que sinaliza se está vendo ou não focos de luz com diferentes intensidades emitidos em determinadas localizações. A alteração gráfica localiza a região de não visão correspondente ao dano da camada neural pela neuropatia glaucomatosa.

As alterações características do campo visual de olhos glaucomatosos correspondem a perdas visuais focais ou arqueadas no trajeto e projeções das fibras que percorrem a retina em direção ao disco óptico e aumentam com a progressão da doença (Figura 2b). Os defeitos iniciais devem ser investigados na região nasal do campo visual, região correspondente a entrada das fibras arqueadas superior e inferior no disco óptico.

O campo de visão mostrando uma lesão inicial pode ser visto no diagrama representado na Figura 3, que mostra uma representação do agravamento do glaucoma de (a) para (b). O exame de campo visual nem sempre está disponível no mesmo local onde são feitas as consultas iniciais para o rastreamento do glaucoma.

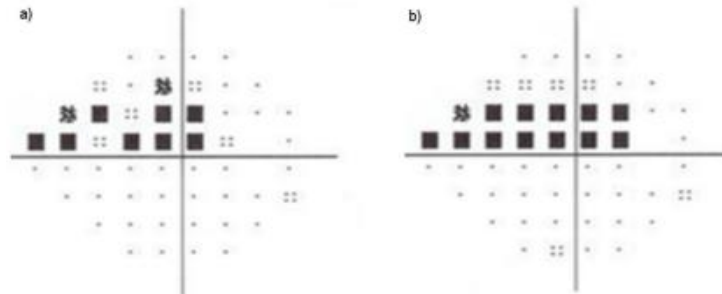


Figura 3 Diagramas de campo visual.

No exemplo, os diagramas podem mostrar (a) o campo de visão com possível alteração caracterizado pelos quadrados pretos (ilhas de não visão); (b) o campo visual, ilustrando o agravamento do glaucoma (aumento das ilhas de não visão). Os pontos mais claros representam ilhas de visão, e os quadrados com uma graduação de cinza (perda visual parcial) a preto (perda completa de visão) que aumentam em número à medida que a doença progride.

2.2.1.4 Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

A OCT é um exame utilizado em diversas patologias (Rauscher et al. 2013). A imagem resulta de cortes transversais do parênquima retiniano e permite quantificar a escavação. No glaucoma, a OCT é usada em casos suspeitos com alteração comprovada por fotografia de fundo de olho (retinografia) quando a relação escavação/disco é $\geq 0,5$ e $< 0,9$, na presença de assimetria entre os dois olhos de $\geq 0,2$, afinamento localizado do anel neural, ou para esclarecimento diagnóstico em pacientes hipertensos pressão acima de 21 mmHg.

O OCT também possibilita diagnosticar e monitorar o glaucoma por meio do análise da evolução da espessura macular (Fujihara et al. 2020). Embora a visão central esteja frequentemente preservada nas fases mais avançadas do glaucoma, o afinamento da área macular é um parâmetro encontrado nos estágios iniciais da doença e precede os defeitos do campo visual.

A Figura 4 exemplifica um diagrama de OCT (parte esquerda) correlacionado com o disco óptico (parte direita). Na representação superior o disco óptico tem característica normal e a inferior tem característica glaucomatosa (escavação aumentada, deflexão de vasos). Nota-se que os pontos vermelhos correspondem a medida do disco óptico, os azuis a medida do copo óptico, os pontos azul e amarelo a camada de fibras ganglionares visivelmente menores no diagrama inferior.

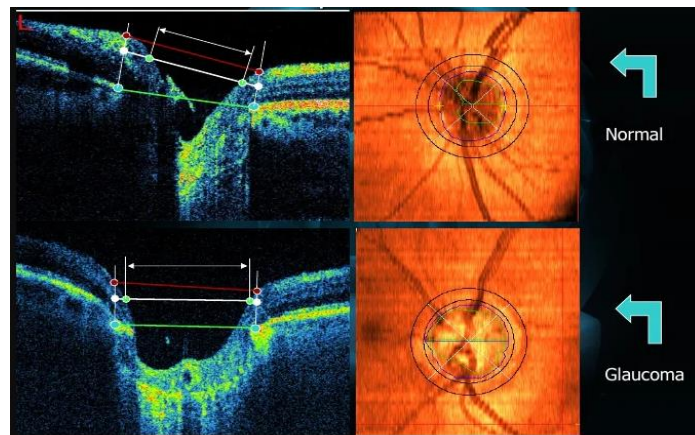


Figura 4 Exemplo de exame de OCT

2.2.1.5 Fundo do olho

A observação do fundo do olho permite a detecção de alterações na retina e no nervo óptico causadas pelo glaucoma, razão pela qual é essencial para o rastreio do glaucoma (Bock et al. 2010) sendo feita diretamente através o oftalmoscópio direto e biomicroscopia de fundo, ou indiretamente, através de fotografias da retina. A documentação fotográfica tem grande valia e permite medições quantitativas do disco óptico e da escavação.

Os especialistas costumam segmentar a camada neural e a escavação através de nuances de cores e estruturas anatômicas como a morfologia da emergência vascular. Atrofia setorial da fibra pode causar um “colapso” do vaso, dando uma aparência distorcida da emergência vascular e que ajuda a delimitar a cavidade interna.

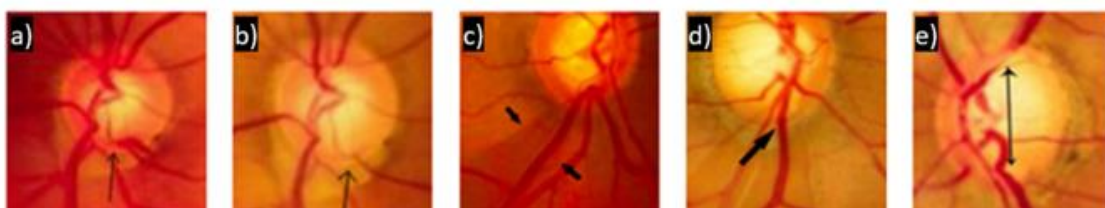


Figura 5 Exemplos de alterações no disco óptico glaucomatoso.

A Figura 5 a) e b) mostra a progressão de uma área localizada no polo inferior do nervo camada evidenciada pela deflexão de um vaso às 5:00hs. Figura 5c mostra um aumento escavação de 50 a 60% e área de atrofia setorial peripapilar das 7h às 8h. Figura 5d mostra uma escavação ampliada atingindo cerca de 70% da camada neural e área de atrofia às 6hs, com deflexão do trajeto do vaso emergente. Figura 5e mostra a escavação de cerca de 70 a 80%, com aumento do eixo vertical, cuja delimitação inferior é marcada por a presença de deflexão do vaso às 6:00 hs.

A camada neural é mais espessa no polo inferior (I), seguido pelo polo superior (S), polo nasal (N) e polo temporal (T), que constitui a regra ISNT. Uma alteração na regra ISNT pode evidenciar a característica glaucomatosa do disco óptico. Atrofia do inferior e superior polos do disco óptico aumenta o eixo vertical da escavação (Cheng e Tatham 2021).

2.2.2 Métricas usadas para avaliação de glaucoma

A cabeça do NO é uma estrutura oval de coloração alaranjada localizada na região nasal da retina. Nela são visíveis duas regiões: a região neural (mais alaranjada) onde convergem as fibras retinianas que vão formar o nervo e os tratos ópticos e a região central do disco óptico (amarelo claro) denominada escavação ou copo óptico que, em olhos normais, pode ocupar até 30% da cabeça do NO. As diferenças das tonalidades da retina, camada neural e o copo óptico permitem segmentar manualmente o disco e a escavação, como se pode ver Figura 6.

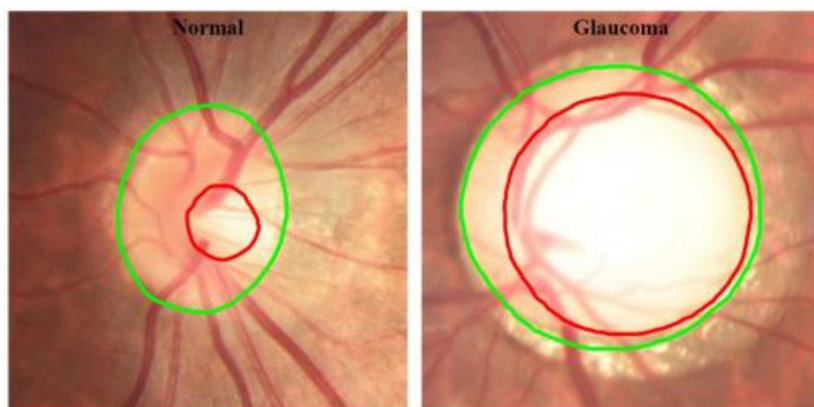


Figura 6 Imagem da retina do olho normal e glaucomatoso. Linha verde: limite OD; linha vermelha: copo óptico

A progressão do glaucoma pode ser avaliada com base na razão entre as medidas da escavação/disco (CDR) que constitui num método clínico realizado de forma manual e qualitativa, dependente da experiência do examinador mas pode limitar o potencial no rastreio populacional em massa. Um CDR mais alto pode indicar um risco maior de glaucoma, (J. Cheng et al., 2013; Sreng et al., 2020) sendo considerado sensível para avaliar perdas neurais progressivas que ocorrem na doença (Tatham et al. 2013). No entanto, a capacidade em detectar o glaucoma através do CDR é limitada devido à variabilidade na análise entre os examinadores (que pode chegar a 0,2 ou mais). Olhos com discos ópticos grandes têm um CDR maior do que olhos com discos menores. Mesmo em olhos normais, há perda de tecido neural devido à idade que é substituído por tecido cicatricial, indistinguível de tecidos neuronais no exame clínico, sugerindo que a avaliação CDR deve ser usada em conjunto a outros métodos de detecção de glaucoma, como pressão intraocular, drenagem ângulo, presença de lesão do nervo óptico, perda de visão periférica (teste de campo visual) e imagem computadorizada do nervo óptico e espessura da córnea (Fernandez-Granero et al. 2017).

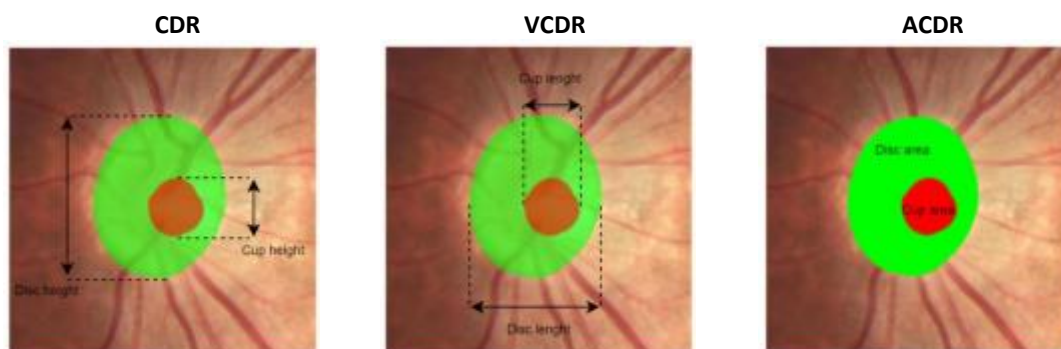


Figura 7 Índices CDR utilizados para avaliar a progressão do glaucoma.

Como observado na Figura 7, o CDR pode ser calculado pela relação entre os diâmetros vertical, horizontal ou a área da escavação e do disco óptico e indicar a existência de glaucoma (Dao et al. 2017; Fernandez-Granero et al. 2017; Miller et al. 2017; Neto, Camara, et al. 2022; Tatham et al. 2013; Yum, Park, e Shin 2021). O CDR vertical (VCDR) é definido pela Equação (1), onde V_{cup} representa o diâmetro vertical do copo e V_{disc} o diâmetro vertical do disco. O CDR horizontal (HCDR) é definido pela Equação (2) em que H_{cup} representa o diâmetro horizontal da escavação e H_{disc} o diâmetro horizontal do disco.

$$VCDR = \frac{V_{cup}}{V_{disc}} \quad (1)$$

$$HCDR = \frac{H_{cup}}{H_{disc}} \quad (2)$$

A relação de área de copo e disco (ACDR) segue as mesmas premissas do CDR, comparando a área (em vez do diâmetro) dos componentes, indicando ou não a existência de glaucoma (Dao et al. 2017; Fernandez-Granero et al. 2017; Miller et al. 2017; Neto, Camara, et al. 2022; Tatham et al. 2013; Yum et al. 2021). Está definida pela Equação (3) onde A_{cup} é representa a área do copo e A_{disc} a área do disco óptico.

$$ACDR = \frac{A_{cup}}{A_{disc}} \quad (3)$$

Além disso, outras maneiras podem ser utilizadas para avaliar o NO:

- Regra Inferior, Superior, Nasal e Temporal (ISNT) que caracteriza a saúde do disco óptico com base na espessura em determinadas regiões (inferior, superior, nasal e temporal). Pode ser um sintoma precoce de doença se esse padrão for interrompido (nesta ordem), seja por uma mudança no diâmetro ou na área (Chan et al. 2013; Jonas e Panda-Jonas 2021; Thakkar et al. 2017).
- Escala de probabilidade de dano ao disco (DDLs) em que o risco de lesão do disco óptico é avaliado pelas distâncias mais curtas entre o contorno do disco óptico e a escavação (Cheng e Tatham 2021; Kara-José et al. 2017).

A segmentação da escavação é mais difícil que a do disco, pelo tamanho menor da escavação, a imprecisão dos limites externos do copo e trajeto vascular. Considerando olhos normais em diferentes populações, a variabilidade da pigmentação, o tamanho e inclinação da inserção da cabeça do NO, que podem simular um aumento da escavação. A avaliação da escavação também pode estar prejudicada em diversas patologias que cursam com edema de papila, atrofia papilar setorial e drusas papilares.

2.3 Equipamentos de visualização da retina

Existem vários dispositivos utilizados na rotina oftalmológica para visualizar e obter imagens da retina.

2.3.1 Retinógrafo

A retinografia é uma imagem colorida de alta qualidade da retina obtida através do retinógrafo (KHAN et al., 2021, RANDIVE; SENAPATI; RAHULKAR, 2019) que se destina a documentar o fundo de olho, incluindo a retina, coroide, disco óptico e vasos sanguíneos. Essas imagens são obtidas de forma não invasiva e indolor, obtidas com a pupila dilatada ou não e permite documentar a progressão da doença.

Os retinógrafos mais modernos são encontrados no Brasil a preços médios presumidos entre US\$ 50.000 e US\$ 100.000, que aumentam conforme a inclusão de recursos opcionais (Khan et al. 2021). Em geral, os equipamentos utilizam um sensor de imagem colorida e muitas vezes, um ou dois sensores monocromáticos, para tirar fotografias após a injeção contraste intravenoso. A utilização de dois tipos de detectores no mesmo equipamento pode limitar a captura de fotos monocromáticas, como testes de fluorescência, aumentando o custo do equipamento.

Apesar da alta resolução das imagens, as retinógrafos não estão presentes na maioria dos locais de atendimento público primário devido ao preço de compra, por possuírem portabilidade limitada. Neste caso, as retinografias são preferencialmente solicitadas como exames diagnósticos subsidiários realizados em outros locais.

2.3.2 Câmeras fotográficas digitais

Câmeras fotográficas digitais compõem equipamentos ópticos de alta complexidade para aquisição de imagens, também estão incluídas em retinógrafos e podem captar detalhes imagens do olho em alta definição, transferindo as imagens para um computador para depois imprimi-los e documenta-los (D. Melo et al. 2018; Yang et al. 2021). Nas empresas que possuem tecnologia para fabricar esses dispositivos, há um investimento significativo em pesquisa e desenvolvimento para melhorar a resolução desses instrumentos, fator principalmente relacionado à qualidade de componentes ópticos e a capacidade da resolução. Dependendo das especificações, o exame pode ser realizado com dilatação da pupila (midríase), sob ação de colírios tópicos. Para captura

da imagem sem medicação, é recomendável manter o paciente em ambiente escuro para evitar ação miótica do reflexo pupilar direto. Contudo, a própria iluminação do retinógrafo, quando utiliza iluminação infravermelha, causa menor contração da pupila comparada a luz do “flash”.

Os recentes avanços no acesso às telecomunicações resultaram no aparecimento de tecnologias mais baratas, com maior portabilidade e aprimoramento tecnológico para obter fotografias de fundo, permitindo documentar e rastrear várias patologias em locais mais distantes.

2.3.4 Lentes

As lentes são elementos ópticos relativamente baratos que permitem a visualização de algumas estruturas do olho, mas seu uso é feito junto com outros sistemas ópticos para atingir objetivo desejado (Kim et al. 2020). Por exemplo, lentes oculares de 20 dioptrias permitem visualizar imagens em 3 dimensões (3D) sendo utilizadas em conjunto com o oftalmoscópio indireto. Estas lentes formam imagens nítidas com boa amplitude visual do polo posterior. A lente é fixada com uma das mãos e posicionada entre o oftalmoscópio indireto e os olhos do paciente, dificultando o manuseio da câmera fotográfica com a outra mão. Além disso, as lentes oculares de 75 e 90 dioptrias também permitem a visualização 3D do nervo óptico com objeto mais amplificado, mas requerem o uso de lâmpada de fenda. A Figura 8 mostra a biomicroscopia de fundo realizada numa lâmpada de fenda (a esquerda) com lente de 78 e 90 dioptrias (a direita) e permite a observação do disco óptico em 3D, mesmo sem dilatar a pupila (Feitosa-Santana et al. 2020). As imagens tridimensionais do disco óptico podem ser fotografadas com câmeras acopladas às objetivas da lâmpada de fenda.



Figura 8 Biomicroscopia de fundo realizada numa lâmpada de fenda (a esquerda) com lente de 78 e 90 dioptrias (a direita).

Preços médios presumidos: lâmpada de fenda tem preço médio entre US\$ 3.000 a US\$ 5.000 e as lentes de 78 e 90 D custam em média US\$ 300 a US\$ 600.

2.3.5 Lâmpada de Fenda

A lâmpada de fenda é um sistema óptico que permite estudar estruturas mais anteriores do olho, como a conjuntiva, córnea, câmara anterior, lente, íris e corpo vítreo, utilizando fendas de luz com a regulação da espessura e mudança no ângulo de incidência da luz (Armstrong et al. 2021). Como vimos, a biomicroscopia de fundo é realizada com lentes de 75 e 90 dioptrias e permite o estudo da retina e do nervo óptico. A obtenção de imagens pode ser feita através de uma câmera acoplada a objetiva da lâmpada de fenda.

2.3.6 Oftalmoscópio direto

O oftalmoscópio direto (faixa de preço presumida entre USD \$ 200 e USD \$ 300) tem uma abertura (janela do observador) e uma fonte de luz que ilumina o fundo de olho (Lee 2020). A abertura está equipada com um conjunto de lentes para correção de refração do olho (foco ao controle). Sob miose (pupila não dilatada), o oftalmoscópio direto permite uma visão de cinco graus do campo de imagem da retina. Quando utilizado com a pupila sem dilatar (miose), a lateralização do aparelho no eixo óptico permite ampliar o campo de visão. A Figura 9 a esquerda apresenta o esquema de um oftalmoscópio direto. A direita, a imagem do disco óptico como é vista pelo oftalmoscópio direto (com a pupila sem dilatar).

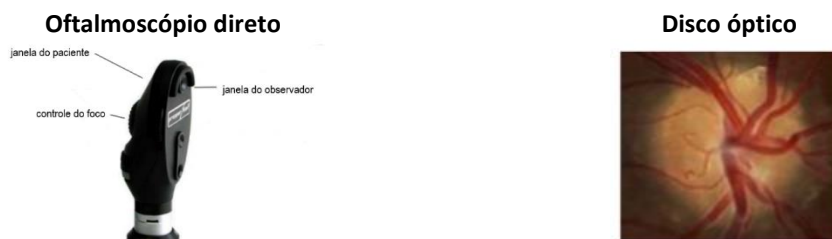


Figura 9 Representação de um oftalmoscópio direto (esquerda). Como é visto o disco óptico com o auxílio do oftalmoscópio direto(direita).

2.3.7 Oftalmoscópio binocular indireto

O oftalmoscópio binocular indireto tem preço médio presumido de US\$ 1.000 a US\$ 3.000. Possui uma estrutura para fixação na cabeça do examinador, e uma fonte de luz que ilumina o objeto. O exame geralmente é feito com a pupila dilatada, sendo necessária uma lente de 20 dioptrias interposta entre o aparelho e o olho do paciente.

Fornece uma imagem 3D (Douglass et al. 2021), (Ziyuan et al. 2020). A Figura 10 mostra exemplo de oftalmoscópio indireto (esquerda) e a imagem da retina produzida através de uma lente de 20 dioptrias mostra um objeto menor e um campo fotográfico maior em relação à imagem obtida pelo oftalmoscópio direto (Figura 9 direita).

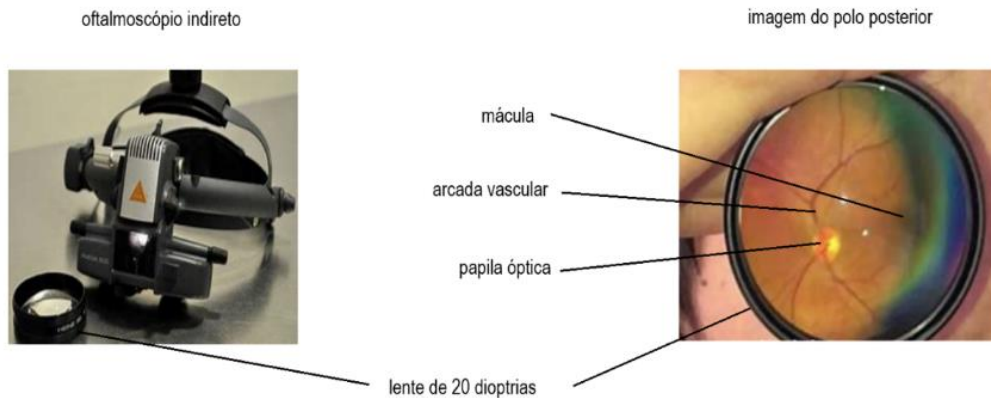


Figura 10 Oftalmoscópio indireto (esquerda) e imagem da retina com lente de 20 dioptrias (direita).

Quanto maior poder dióptrico da lente, as imagens aparecerão maiores com campo de visão mais restrito. Exemplo de imagem do disco óptico mostradas à direita na parte direita das figuras 8 e 9 dão uma ideia do que é observado pelo equipamento óptico.

2.3.8 Dispositivos Móveis

Mais recentemente, surgiram equipamentos e sistemas de lentes que podem ser acoplados a câmeras de smartphones; são leves e fáceis de manusear e transportar. Permitem que as imagens sejam armazenadas e transmitidas via Internet.

Não dilatar a pupila com medicamentos oferece maior conforto ao paciente, porém, a fenda pupilar e os movimentos de fechamento da pupila à luz do flash (reflexos pupilares) limitam as imagens.

Com o avanço da tecnologia, o smartphone tem se tornado uma ferramenta útil no consultório oftalmológico. É leve, portátil, de fácil manuseio e permite o controle dos parâmetros fotográficos.

A Tabela 2 lista os principais equipamentos utilizados na obtenção de imagens e compara algumas de suas vantagens e desvantagens, custos e portabilidade do equipamento.

Tabela 2 Resumo das vantagens, desvantagens, custos e portabilidade do equipamento.

Equipamento	Vantagens	Desvantagens	Custo presumido	Portabilidade
Retinógrafo	-Captura de imagem única. -Excelente contraste e detalhes.	-Dilatação pupilar pode ser necessária. -Caro. -Qualidade de imagem mais suscetível a grandes opacidades de meios e movimento do paciente. -Não é possível quantificar a espessura da membrana e a presença de edema.	USD \$50– USD \$100K	Existem modelos portáteis
Lentes	-Barato. -Ajuda a aumentar os ângulos de visualização.	-Requer outro equipamento para fixação.	USD \$3K– USD \$5K	sim
Lâmpada de fenda	-Exame fácil das estruturas oculares em detalhes. -Resolução melhorada em modelos superiores, maximizando a qualidade das lentes.	- Desconforto em alguns pacientes foto fóbicos.	>USD \$5K	não
Oftalmoscópio direto	-Alta ampliação. -Portátil. -Visão da câmara posterior e fundo. -Barato.	-Dilatação pupilar pode ser necessária. -Restrição de uso em opacidades de meios oculares.	USD \$3K– USD \$5K	sim
Oftalmoscópio Indireto	-Maior área do fundo com imagem diminuída das estruturas. -Mais fácil de usar -Ideal para definir a extensão e altura da retina. -Imagem estereoscópica de alta qualidade. -Portátil. -Tanto a ampliação quanto o campo de visão podem ser priorizados variando a escolha da lente de condensação.	-Não é bom para definir a profundidade relativa da lesão. -Imagem invertida vertical e horizontalmente. -Dificulta o registro de anormalidades do fundo de olho. -Nível de ampliação é relativamente baixo. -Alto nível de iluminação da retina pode ser desconfortável para o paciente.	USD \$1K– USD \$3K	sim

A Tabela 3 apresenta alguns dispositivos portáteis encontrados no mercado no período em foram iniciadas estas pesquisas (2018), e permitem a aquisição, armazenamento e transmissão de imagens da retina. A opção pelo uso do D-Eye para obtenção de imagens do disco óptico nas amostras de dados privada (detalhadas no Capítulo IV) foi baseada no preço da lente, portabilidade e fácil manuseio.

Tabela 3 Dispositivos portáteis encontrados no mercado.

Equipamento	Custo (mil U\$)	m/M	Campo	Dioptria	Resolução (Mpixels)	Integrado a smartphone	Ilustração	Referência do fabricante
Phelcon eyer	5	m/M	45°	s/r	12	sim		https://www.phelcom.com.br/
Viso Scope	0.5	M	50°	20	8	sim		visoScope 20D – oDocs Australia
Volk Pictor Plus	6.8	m	40°	s/r	2560 x 1920 pixels	não		Pictor Plus - Fundus Camera Volk – Volk Optical
Volk iNview	1	M	50°	s/r	8	sim		iNview for iPhone 6 & 6s Volk – Volk Optical
WelchAllyn iExaminer	3	m	25°	s/r	8	sim		https://www.welchallyn.com/en/microsites/iexaminer.html
D-Eye™	0.4	m/M	m 6° M 20°	s/r	8	sim		https://www.d-eyecare.com/

s/r sem informações, utilização sob miose – pupila sem dilatar (m)/midríase- pupila dilatada(M)

2.4 Nota conclusiva

O glaucoma está entre as maiores causas de cegueira irreversível no mundo. O diagnóstico exige informações clínicas oriundas de diversas etapas do exame clínico, que devem ser observadas em conjunto para chegar ao diagnóstico final. Muitas vezes os especialistas recorrem a exames complementares para estudo evolutivo da doença e para o diagnóstico final. Em muitos casos não é possível realizar o diagnóstico na primeira consulta e podem ser necessários diversos retornos no especialista para que se tenha uma certeza diagnóstica. Após a confirmação do diagnóstico é proposto um tratamento clínico ou cirúrgico.

A pressão ocular é o principal fator de risco para o glaucoma, mas não determinante de forma isolada. Outros fatores como uso de medicamentos tópicos e sistêmicos, doenças hipertensivas, cardiovasculares, reumatológicas, genéticas e autoimunes têm importância na incidência da doença. Considerando as características de progressão assintomática em grande número de casos, há necessidade de triar um maior contingente populacional para detecção precoce e tratamento para estabilizar a progressão da doença. A avaliação do nervo óptico tem grande importância no rastreamento do glaucoma, mas deve ser analisado conjuntamente com outros dados e o resultado depende da experiência do examinador e, neste aspecto, as metodologias de IA podem auxiliar a decisão e diminuir a necessidade de exames subsidiários, diminuindo custos e deslocamentos.

Em geral, os centros oftalmológicos de atendimento primário não suportam toda demanda necessária à triagem populacional, pelo número insuficiente de especialistas e insumos (principalmente em regiões distantes e carentes). Além disso, nem todos dispõem de meios técnicos suficientes para fazer o diagnóstico do glaucoma, aumentando demandas a outros centros de especialidade.

CAPÍTULO III – Revisão da literatura

Este capítulo introduz alguns conceitos sobre a IA, ML, DL, apresentando em seguida, as principais base de dados públicas descritas na literatura. Finalmente, serão revistos alguns métodos de DL usados para o rastreamento do glaucoma.

O conteúdo deste capítulo foi baseada no seguinte trabalho:

- **J. Camara, A. Neto, I. M. Pires, M. V. Villasana, E. Zdravevski, e A. Cunha, “Literature Review on Artificial Intelligence Methods for Glaucoma Screening, Segmentation, and Classification”, *J. Imaging*, vol. 8, no 2, p. 19, 2022. (JCR: 1.59, Q3)**

3.1 Introdução

Além das discussões atuais relacionadas a problemas na relação médico-paciente e deficiências no exame clínico que torna o diagnóstico mais dependente de exames complementares no contexto da saúde pública (Shaw et al. 2007), surgem problemas relacionados ao uso de novas tecnologias para apoiar diagnósticos médicos (Lopes et al. 2020; Moreira et al. 2019). Essas questões podem estar associadas à segurança dos prontuários eletrônicos, ao aumento exponencial da produção de novos dados decorrentes dessas novas tecnologias e como esses dados serão processados (Y. Chen et al., 2019; Dash et al., 2019) (Dash et al., 2019; Verri Lucca et al., 2020).

Considerando a importância da visão na sociedade moderna, a perda visual pode reduzir a qualidade de vida em diferentes graus, causando danos emocionais e na força de trabalho e certamente acarretará no uso crescente dos recursos de saúde (Misajon et al. 2005). O risco de cegueira pelo glaucoma depende de fatores de suscetibilidade, como história familiar, evolução da doença, nível de pressão ocular e idade de início da doença, doenças e lesões oculares prévias, uso tópico e sistêmico de corticosteroides, consumo de tabaco, álcool, e drogas, diabetes, doenças pulmonares, doenças cardíacas, doenças cerebrovasculares e hipertensão arterial (Mason et al. 2021; Wu et al. 2020). O tratamento baseia-se em estratégias clínicas e cirúrgicas para redução da pressão intraocular, único fator suscetível de alteração (Jabbehdari, Chen, e Vajaranant 2021; Muniesa, Ezpeleta, e Benítez 2019) e visa reduzir a progressão do dano do nervo óptico e manter a visão por um período mais prolongado (Demer et al. 2020; Sharif 2018).

A IA às vezes é anunciada como a nova revolução industrial (Jiang et al. 2017; Qi et al. 2020; Vermeulen 2020). Como parte da IA, o DL é o motor a vapor dessa revolução, com

capacidade de processar e analisar uma abundância de dados e funciona em camadas sucessivas inspiradas no cérebro humano (Vermeulen 2020). Os algoritmos de IA podem auxiliar no processamento dessa abundância de dados pessoais além de propor hipóteses diagnósticas cada vez mais precisas (Jiang et al. 2017; Qi et al. 2020; Vermeulen 2020).

A DL começou em 1943 e surgiu com a evolução das redes neurais que se tornaram mais profundas com novas camadas em um subconjunto de IA (Foote 2022). Em 2012, tornou-se mais popular com o *ImageNet Large-Scale Visual Recognition Challenge* (ILSVRC), e a comunidade científica o adotou. Produz resultados próximos ou melhores que o estado da arte em muitas áreas (Krizhevsky, Sutskever, e Hinton 2012). Essas tecnologias são usadas em reconhecimento de imagem, traduções em tempo real, serviços de reconhecimento de voz como Siri da Apple, Alexa da Amazon e Cortana da Microsoft (Bock et al. 2007; Song et al. 2021).

A DL tornou-se uma ferramenta essencial para interpretar dados derivados de fotos digitais, tomografia de coerência óptica e campo visual, contribuindo para o rastreamento de doenças como degeneração macular senil, retinopatia diabética e glaucoma (Cicinelli et al. 2019; Fujihara et al. 2020). No Canadá, é usado na tele oftalmologia para rastrear populações vivendo em regiões mais distantes, melhorar o acesso a comunidades carentes e aliviar a escassez de médicos (Armstrong et al. 2021; Omboni, Caserini, e Coronetti 2016).

Vários estudos demonstraram a presença dos algoritmos DL na análise histopatológica de tumores da mama, classificação de câncer de pele, previsão de doença cardiovascular, detecção de câncer de pulmão, bem como em diversas aplicações na área oftalmológica, com potencial para revolucionar o diagnóstico de doenças oculares (Cuesta-Vargas et al. 2020; Raghavendra et al. 2018). Na oftalmologia, os algoritmos de DL mostram seu enorme potencial para o rastreio e diagnóstico de patologias como retinopatia diabética e glaucoma por meio da análise e processamento de imagens da retina e problemas relacionados à previsão de alterações diárias de pressão no olho (Balyen e Peto 2019; Grewal et al. 2018).

A revisão de literatura sobre métodos de IA e DL para rastreamento, segmentação e classificação de glaucoma incluído neste projeto de triagem pretende implementar de um sistema de fácil utilização pelos profissionais e promover o uso dessas ferramentas (Pires et al. 2021), permitindo ao profissional de saúde acompanhar a evolução da doença por via remota.

3.2 Bancos de dados públicos

Os bancos de dados públicos contêm imagens de olhos para estudo, pesquisa e padronização metodológica (Silva e Farias 2020). Foram obtidos em diferentes nacionalidades, de vários pacientes, em diferentes locais, por diferentes câmeras, que podem variar em tamanho, na centralização do foco de interesse e na delimitação da área de interesse (Gargeya e Leng 2017). A multiplicidade de condições em que as fotos são tiradas, em diferentes locais, câmeras com diferentes configurações, obtidas de vários grupos de pacientes, classificações definidas por vários especialistas, podem interferir nos resultados (Krupinski 2010). Os bancos de dados para o estudo de patologias do polo posterior do olho mostram a retina, vasos, mácula e disco óptico (González-Márquez et al. 2021). Bancos de imagens para o estudo do glaucoma considerados padrão ouro contêm segmentações do disco óptico e escavação feitos por especialistas, grupamentos de NO normal e com glaucoma, conjuntos de treinamento e teste, servem como padrões de referência para medidas de segmentação e podem explorar a implementação de redes de DL (Stein, Blachley, e Musch 2013).

Os autores de (Khan et al. 2021) identificaram 94 bancos de dados abertos contendo 507.724 imagens oculares e 125 vídeos de 122.364 pacientes. Esses bancos de dados foram usados em vários estudos de pesquisa ocular usando aprendizado de máquina. No entanto, poucos conjuntos públicos de imagens de fundo de olho para avaliação do glaucoma contêm classificação em grupos de papilas normais e estágios evolutivos da doença, a marcação da segmentação do disco óptico e a escavação em ambos os olhos.

Os bancos de dados são utilizados pelas arquiteturas DL para classificação e segmentação do disco e do copo ópticos em sistemas automatizados. Um deles é o RIM-ONE, um banco de dados aberto de imagens da retina para avaliação do nervo óptico

(Fumero et al. 2011). A segmentação manual de cada imagem é formatada em oito direções de eixo a partir de pontos de referência do disco e da escavação. As interseções e pontos de referência formam uma média radial. As fotografias do banco de dados RIM-ONE estão acessíveis em (Anon [s.d.]-c) e consistem em três conjuntos de imagens, como RIM-ONE-r1, RIM-ONE-r2 e RIM-ONE-r3, publicadas em 2011, 2014 e 2015, respectivamente.

RIM-ONE-r1, publicado em 2011, é um banco de dados para avaliação, localização e detecção do disco óptico formado por imagens de retina obtidas de 118 olhos saudáveis e 51 pacientes com vários estágios de glaucoma através de uma câmera não midriática Nidek AFC-210 com Canon EOS 5D Mark II 21,1 megapixels com campo horizontal e vertical de 45 graus (Fumero et al. 2011). Além do diagnóstico, cinco especialistas incluíram a segmentação manual do disco óptico. Os pacientes eram de três hospitais espanhóis: Hospital Universitario de Canarias (HUC) em Tenerife; Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) em Saragoça; e Hospital Clínico Universitario San Carlos (HCSC) em Madrid.

O RIM-ONE-r2, publicado em 2014, é uma extensão da primeira versão com algumas imagens duplicadas, contendo 255 fotografias de olhos saudáveis e 200 fotos de pacientes com glaucoma no HUC e Hospital Universitario Miguel Servet utilizando as mesmas câmeras da versão anterior. Além disso, especialistas médicos segmentaram manualmente as imagens (Fumero et al. 2011; W. Zhou et al. 2019).

O RIM-ONE-r3, publicado em 2015, contém 85 imagens de olhos saudáveis (sem glaucoma) e 74 imagens de pacientes com glaucoma (Cerentinia et al. 2018). A principal diferença entre esta e as versões anteriores é que as imagens foram obtidas exclusivamente no HUC com uma câmera Kowa WX 3D não midriática (Fumero et al. 2011). As imagens foram centradas na cabeça do nervo óptico em um ângulo de 34 graus, obtendo-se imagens estereoscópicas horizontais de 20 graus de visão e um sol vertical de 27 graus com resolução total de 2144 × 1424 pixels por imagem. Fotografias estereoscópicas foram submetidas à segmentação manual do disco óptico e da escavação por dois especialistas, e algumas fotos estão contidas no RIM-ONE-r2.

O RIM-ONE DL foi criado em 2020 para otimizar os grupos de imagens anteriores para uso em DL. Consiste em 313 olhos normais e 172 olhos com glaucoma (Fumero Batista et al. 2020). Dois especialistas segmentaram manualmente todas as imagens (disco e escavação) novamente e, em caso de dúvida, outro especialista com 20 anos de experiência foi consultado, que tomou a decisão final. Foi mantida uma imagem de cada olho por paciente. Todas as imagens foram recortadas ao redor da cabeça do nervo óptico usando a mesma proporcionalidade e armazenadas em .png e os nomes dos arquivos fixados em r1, r2 e r3 conforme o RIM-ONE r1 que foi extraído, o que fez uma divisão mais clara entre o grupo de treinamento (amostras do HUC) e grupo teste (amostras dos Hospitais de Madrid e Saragoça). Nos dois grupos, a segmentação manual do disco e a escavação foram incluídas e divididas em dois conjuntos. O primeiro conjunto foi dividido em treinamento e teste na proporção de 70:30. Além disso, o segundo conjunto do HUC foi usado para treinamento (195 normais e 116 com glaucoma). Por fim, foram divididas as imagens utilizadas de outros dois hospitais (118 normais e 56 com glaucoma). As imagens foram redimensionadas em intensidade entre 0 e 1 e submetidas a diversos modelos com arquitetura DL: Xception, VGG16, VGG19, ResNet50, Inception-V3, InceptionResNetV2, MobileNet, DenseNet121, NASNetMobile e MobileNetV2 redimensionados para uma camada de entrada $224 \times 224 \times 3$. Um grupo de camadas 2D foi conectada a duas camadas de saída usando SoftMax para distinguir entre as classes normal e glaucoma com resultados satisfatórios e com valores máximos obtidos com a rede VGG19, revelando uma AUC de 98,67% e uma precisão de 93,15% para o conjunto de testes aleatórios, contra uma AUC de 92,72% e uma precisão de 85,63% para o conjunto de testes de Madrid e Saragoça.

DRISHTI-GS é um banco de dados de imagem da retina para segmentação da cabeça do nervo óptico (Anon [s.d.]-b) desenvolvido e distribuído para fornecer meios para a avaliação de sistemas CAD na detecção de glaucoma, avaliado por quatro especialistas. Apresenta um conjunto de imagens da retina para evolução do disco óptico em olhos normais e glaucomatosos com segmentação manual realizada por especialistas, que permite realizar medições da razão de diâmetro e escavação e área do disco óptico, para estabelecer a presença ou ausência do glaucoma, chamado DRISHTI-GS1 (Sivaswamy et al. 2014). Consiste em 50 imagens de treinamento e 51 de teste, nas quais o disco óptico

foi segmentada manualmente por diferentes especialistas. É uma extensão do DRISHTI-GS. Em relação à falta de dados mais abrangentes, o autor alerta para a dificuldade de comparar o desempenho de métodos individuais.

DRIONS-DB (Anon [s.d.]-a) consiste num banco de dados público para a avaliação comparativa da segmentação da cabeça do nervo óptico a partir de imagens digitais da retina. O banco de dados está aberto para testar algoritmos, bem como comparar e compartilhar resultados com outros pesquisadores. Ele contém 110 imagens da retina com resolução de 600×400 pixels, com limites de disco óptico externo delimitados por dois especialistas médicos usando software de anotação de imagem (Patil et al. 2015). Além disso, inclui imagens em formato digital e digitalizadas com scanner de alta resolução HPPhotoSmart-S20, formato RGB, resolução de 600×400 pixels e 8 bits/pixel, centralizada na cabeça do NO disco óptico (Patil et al. 2015).

A base de dados Messidor¹ contém centenas de imagens de fundo de olho e publicada em 2008, criada pelo projeto Messidor para avaliar o direcionamento automático de lesões retinianas e retinopatia diabética (Decencière et al. 2014). É um programa de implementação para testar algoritmos de segmentação. Contém 1200 imagens de fundo de olho coloridas, 800 com dilatação da pupila e 400 sem dilatação. É usado principalmente para a classificação da retinopatia diabética.

O fundo de alta resolução (HRF) contém 15 imagens de pacientes saudáveis, 15 imagens de pacientes glaucomatosos e 15 imagens de pacientes com retinopatia diabética (Odstrcilik et al. 2013). As fotos têm resolução de 3504×2336 pixels com imagens binárias de segmentação de vasos.

A base de dados *Optic Nerve Head Segmentation Dataset* (banco de dados ONHSD) compreende 99 imagens de fundo de olho de 50 pacientes de várias origens etnias (asiáticos, afro-caribenhos, caucasianos) com as respectivas anotações do disco óptico feitas por especialistas clínicos. As imagens foram adquiridas por uma lente com amplitude de campo de 45 graus e resolução de 640×480 pixels (Lowell et al. 2004).

¹ <https://www.adcis.net/en/third-party/messidor2>

A base de dados ACRIMA (Diaz-Pinto, Morales, et al. 2019) contém 705 imagens, incluindo 396 imagens de pacientes com glaucoma e 309 de pacientes sem glaucoma, e não inclui segmentação e escavação do disco.

O banco de dados REFUGE (Anon [s.d.]-d) contém 120 imagens de pacientes com glaucoma e 1080 imagens de pacientes saudáveis com disco e escavação segmentados, capturadas de diferentes câmeras e mostram uma divisão clara entre dados de treinamento e teste. Há uma necessidade de expandir o número de dados de imagens públicas disponíveis que atendam a esses requisitos.

A base de dados ORIGA (Zhang et al. 2010) compreende 168 imagens de pacientes com glaucoma e 482 fotos de pacientes saudáveis. Seus dados incluem segmentos de disco e copo. O problema com este banco de dados é que, embora pareça ter sido público em algum momento, até onde sabemos, deixou de ser público há algum tempo.

A base de dados Sjchoi86-HRF (Abbas 2017) possui 601 imagens de fundo de olho em 4 subconjuntos: normal (300 imagens); glaucoma (101 imagens); catarata (100 imagens); e doença da retina (100 imagens).

Os bancos de dados públicos de fotografias papilares ópticas constituem um padrão de referência olhos glaucomatosos. No entanto, os métodos DL têm sido altamente representativos em sistemas automatizados.

Outros bancos de dados utilizadas na literatura incluem o Singapore Chinese Eye Study (SCES) banco de dados (Fu, Cheng, Xu, Zhang, et al. 2018), composto por 5783 imagens de 113 olhos com glaucoma, usadas com o teste.

A Tabela 4 resume as características dos bancos de dados públicos apresentadas, onde é possível verificar que 50% dos bancos de dados analisados contêm imagens segmentadas no disco e copo, 40% deles não incluíam nenhum deles e 10% (um banco de dados) incluem apenas imagens relacionadas ao disco óptico.

Tabela 4. Resumo das características dos bancos de dados públicos.

Base de dados	Glaucoma/normal	Disco/copo óptico	total
ACRIMA	396/309	não	705
DRIONS-DB	-	não	110
DRISHTI-GS	70/31	ambos	101
HRF	27/18	ambos	45
ONHSD	-	Apenas no disco	99
ORIGA	168/482	não	650
REFUGE	40/360	ambos	400
RIM-ONE-r1	194/261	ambos	455
RIM-ONE-r3	74/85	ambos	159
Sjchoi86-HRF	101/300	não	601

Os bancos de dados públicos para o estudo do glaucoma são formados por fotografias de papilas ópticas e constituem um padrão de referência para análise e diferenciação do nervo óptico normal e com características glaucomatosas. Os métodos DL têm sido altamente representativos de sistemas diagnósticos automatizados, no entanto, eles dependem de uma quantidade e variedade suficiente de dados para treinar e testar o sistema como padrões de referência para comparação. Além disso, observa-se que os padrões oferecem imagens em diferentes resoluções e formatos, e apresentam diferenças na quantidade de dados, dificultando a comparação entre eles.

Em (Fumero Batista et al. 2020), recomenda-se que os bancos de dados públicos de imagens de retina atendam aos seguintes requisitos:

- Disponibilidade de conjuntos de imagens acessíveis ao público, rotulados por vários especialistas, suficientes para uso em métodos DL;
- Separação clara entre os conjuntos de treinamento e teste para aumentar a confiabilidade entre dados de treinamento e teste;
- Presença de diversidade no conjunto de imagens, com imagens capturadas por diferentes aparelhos envolvendo etnias diversas e imagens captadas por diferentes condições de iluminação, contraste, ruídos de imagem etc., com diagnóstico e segmentação do disco e referência manual do copo.

Os autores de (Fumero Batista et al. 2020) criticaram as outras versões do RIM-ONE, incluindo a combinação dos outros arranjos para resolução de problemas de EAD e a

variedade indiscriminada de imagens das três versões pode levar a resultados inconsistentes, uma vez que:

- Diferentes especialistas realizaram a segmentação.
- Como o RIM-ONE não foi inicialmente projetado para DL, uma divisão clara de treinamento e imagens de teste nunca foi estabelecida;
- As imagens foram tiradas em diferentes hospitais com câmeras diferentes, mas apenas uma câmera foi utilizada em cada versão;
- Apenas a versão r3 tinha escavação (copo) segmentada manualmente, e as versões anteriores tinham apenas o disco óptico segmentado. Os especialistas envolvidos na segmentação manual não foram os mesmos em todos os casos.

Os bancos de dados RIM-ONE-r3 e DRISHTI-GS possuem o nervo óptico centrado e uma periferia de aproximadamente 30 graus ao redor do disco óptico que permite a visualização das características de escavação e defeitos setoriais nas camadas de fibras, elemento a ser considerado na classificação das fases iniciais do glaucoma.

De todos os bancos de dados mencionados, apenas os bancos de dados REFUGE e RIM-ONE DL atendem aos requisitos adicionais de oferecer imagens de diferentes câmeras e uma divisão clara de dados de treinamento e teste. No entanto, dada a importância da quantidade e da representatividade dos dados necessários em sistemas automatizados, não podemos abandonar as diversas imagens de disco óptico contidas em outras bases de dados, mesmo que não atendam a todos os requisitos para serem utilizadas em métodos DL.

Parece haver uma clara necessidade de padronizar e expandir o número de bancos de dados de imagens públicas para que atendam a todos esses requisitos e adicionar os dados mais significativos contendo mais dados que englobem a diversificação estrutural da região papilar óptica.

No Capítulo V será detalhada como foi feita a apresentação das principais bases de dados e uma visão crítica dos bancos de dados públicos.

3.3 Métodos de Aprendizado Profundo

A evolução da neuropatia glaucomatosa leva a um aumento da escavação (parte interna da camada neural) em relação ao tamanho do disco óptico (parte externa do nervo óptico). A região entre o copo e o limite externo do disco óptico é chamado de rima ou camada neural. Compreende aproximadamente 1.200.000 fibras de células ganglionares da retina e viaja ao longo do nervo óptico levando a informação visual ao lobo occipital do cérebro, onde será interpretada.

Como observamos no Capítulo II, as medidas para avaliar as papilas glaucomatosas: 1. A relação entre a escavação e o diâmetro vertical ou horizontal do disco óptico (CDR) indica a presença de glaucoma se tiver valores elevados; 2. A razão entre a área da escavação e a área do disco óptico, também chamada de razão da área da escavação para o disco (CDAR); 3. A regra ISNT descreve uma característica essa sequência do disco óptico saudável é alterada. A camada neural normal é mais espessa no polo inferior, seguido pelo polo superior, nasal e temporal. 4. A Escala de Probabilidade de Dano ao Disco Óptico ou Escala de Probabilidade de Dano ao Disco (DDLS) é baseada na probabilidade de dano ao disco óptico, ao comparar o diâmetro da borda neural com o diâmetro do disco óptico e a distância mais curta entre o contorno do disco óptico e a escavação.

Os métodos automatizados usando técnicas de DL foram baseados:

- Aparência ou rastreamento de glaucoma;
- A segmentação dos limites externos e cálculos de medição de estruturas de discos ópticos;
- A segmentação dos limites externos do disco óptico e a escavação para detectar características glaucomatosas;
- Identificação de formas precoces de glaucoma por CNN através de defeitos da camada de fibras.

3.3.1 Triagem do Glaucoma

O rastreio do glaucoma é muito importante porque normalmente a doença glaucomatosa só apresenta sintomas quando a doença está bastante avançada. Portanto, o diagnóstico precoce desta doença é essencial. O rastreio do glaucoma através de fotografia digital de fundo de olho (CFPS) é um método não invasivo

adequado para o rastreamento em larga escala. Um sistema automatizado pode decidir se há algum sinal de glaucoma. Para rastreamento de glaucoma baseado em fotografias coloridas de fundo (CFPs), as regiões do disco óptico e da escavação são segmentadas para avaliação futura. De todos os bancos de dados mencionados, apenas os bancos de dados REFUGE e RIM-ONE DL oferecem imagens de diferentes câmeras e uma divisão clara de dados de treinamento e teste. No entanto, dada a importância da quantidade e da representatividade dos dados necessários em sistemas automatizados, não podemos abandonar as diversas imagens do disco óptico contidas em outras bases de dados, mesmo que não atendam a todos os requisitos para serem utilizadas em métodos DL.

Como vimos no Capítulo II, o disco óptico aparece como uma área circular ou elíptica brilhante de coloração alaranjada. Do centro do disco projetam-se vasos sanguíneos para retina (artérias retinianas) e provenientes dela (veias retinianas). As fibras nervosas das células ganglionares da retina convergem para o disco óptico formando a camada neural. O copo óptico (escavação) é uma depressão central do disco, medindo até 30% da área do disco nos olhos normais. A borda ao redor do copo é mais espessa no polo inferior, seguindo a ordem polo superior, nasal e temporal (regra ISNT). Após a segmentação do disco óptico e do copo, a relação copo-disco pode ser calculada e usado para estimar o glaucoma. Glaucoma pode ser detectado através de algoritmos de classificação automática que aprendem características de imagens marcadas em CFPs (Zhang et al. 2014).

Os métodos automatizados de classificação permitem que o disco óptico seja detectado por sua aparência (Chima, Ambrose, Dibia e Ezenwa 2018), melhorando os resultados e permitindo a triagem em massa. No entanto, os autores de (Chai, Liu, e Xu 2018) alertam que métodos não segmentados baseados em características de imagem precisam de um grande banco de dados para o aprendizado de redes DL.

Em relação ao rastreamento do glaucoma, vários estudos têm sido realizados para evitar a cegueira. Os autores de (Chima, Ambrose, Dibia, e Ezenwa 2018) desenvolveram um método de diagnóstico para glaucoma usando um procedimento de automação de imagem obtido por câmeras relativamente baratas e extração automática de

características por segmentação de imagem da retina para analisar suas características geométricas. O estudo difere de outros métodos de última geração ao analisar as características do disco óptico utilizada para treinar a rede – ou seja, o diâmetro e a área do disco e da escavação – obtendo alta precisão no treino em condições reais. Concluiu que mesmo nas imagens obtidas em alta resolução, não houve aumento significativo na acurácia nos estudos que tomaram as variações de rima neural como base de dados. No entanto, o desempenho é menor nas fotos com resolução mais baixa, e os resultados parecem melhorar com a adição de geometrias de aparência dos recursos.

Os autores de (Phasuk et al. 2019) usaram várias imagens da cabeça do NO disponíveis nos bancos de dados ORIGA, RIM-ONE-r3 e DRISHTI-GS para fundir os resultados de diferentes redes de aprendizado profundo para classificar a evolução do glaucoma. Mostrou resultados promissores, relatando uma AUC de 94%.

Em (Sreng et al. 2020), os autores apresentaram os métodos DeepLabv3+ e MobileNet para a segmentação do disco óptico, testado com os bancos de dados RIM-ONE, ORIGA, DRISHTI-GS e ACRIMA. Os resultados obtidos são confiáveis, apresentando acurácia de 97,37% (RIM-ONE), 90,00% (ORIGA), 86,84% (DRISHTI-GS) e 99,53% (ACRIMA). Além disso, o método apresenta uma AUC de 100% (RIM-ONE), 92,06% (ORIGA), 91,67% (DRISHTI-GS) e 99,98% (ACRIMA).

Os autores de (Maadi, Faraji, e Bibalan 2020) usaram uma arquitetura U-Net modificada com SE-ResNet50 para a segmentação de disco óptico e copo óptico para diagnóstico de glaucoma. Eles usaram os bancos de dados DRISHTI GS, REFUGE e RIM-ONE-r3 para testar os métodos. Os resultados médios reportados pelo método implementado consistiram em uma AUC de 94%, mostrando a robustez do método.

Em (Zhao et al. 2019), os autores implementaram um método de estimativa da razão copo-disco direto (CDR) composto por uma representação não supervisionada de uma imagem de fundo com uma rede neural convolucional (MFPPNet) e uma regressão de valor CDR por regressão aleatória (*random forest regressor*). Eles usaram dois conjuntos de dados, a saber, Direct-CSU e ORIGA, para teste e validação, relatando uma AUC de 0,905.

Os autores de (Ali et al. 2020) apresentaram uma técnica baseada em sistema de aprendizado amplo difuso para segmentação de disco óptico e copo óptico com triagem de glaucoma, implementando-a com o banco de dados RIM-ONE-r3 e o banco de dados SCRID do Shanghai Sixth People's Hospital. Relataram uma AUC de 90,6% (RIM-ONE-r3) e 92,3% (SCRID).

Em (Wang et al. 2019), um método de aprendizado profundo foi implementado para o rastreamento do glaucoma com CDR e regiões do disco óptico. Eles usaram diferentes tipos de redes, incluindo ResNet e rede de segmentação (SegNet), para calcular o CDR vertical. Além disso, como arquitetura líder, implementa o U-Net, relatando um valor DICE mínimo de 89,6% e uma precisão de 95,12%.

Os autores de (Parthasarathy et al. 2021) implementaram um método de aprendizado profundo com um classificador binário para o rastreamento do glaucoma com um banco de dados de 5716 imagens de populações asiáticas e caucasianas. Os resultados relataram uma AUC de 94% em imagens com glaucoma detectável.

Em (Zaleska-Żmijewska et al. 2020), foi projetada uma plataforma para rastrear o glaucoma que implementa técnicas de aprendizado profundo para diagnóstico de glaucoma. Os autores implementaram modelos matemáticos e um classificador de limiar com 933 imagens saudáveis e 754 de glaucoma, relatando uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 83%.

Os autores de (Lee et al. 2019) usaram o método M-Net para segmentar o disco óptico e o copo óptico testados com o banco de dados REFUGE para rastreamento de glaucoma. Relataram um DICE coeficiente de 94,26% para o disco óptico e 85,65% para o copo óptico. Além disso, relataram uma AUC de 96,37% e uma sensibilidade de 90%.

Em (Chakrabarty e Chatterjee 2019), o banco de dados HRF foi usado para testar o modelo híbrido DL-ML para glaucoma exibido em 30 imagens. Os resultados relataram uma precisão de 100% e uma sensibilidade de 1,0 O sistema é confiável para auxiliar médicos no diagnóstico de glaucoma.

Os autores de (Panda et al. 2021) implementaram o trabalho de estrutura de rede profunda baseada em patch (GlaucNet) para realizar triagem de glaucoma com conjuntos de dados do DRISHTI-GS, RIM-ONE e ORIGA. Resultados obtidos foram de

91,06% (DRISHTI-GS), 89,72% RIM-ONE) e 88,35% (ORIGA) para segmentação de disco óptico e 82,29% (DRISHTI-GS), 74,01% (RIM-ONE) e 81,06% (ORIGA) para segmentação do copo óptico.

Em (Liu et al. 2021), foi utilizada uma rede profunda com um mecanismo de atenção para a detecção de glaucoma em imagens estéreo da cabeça do nervo óptico. Consiste em uma rede neural convolucional e uma rede guiada. Os autores usaram um banco de dados de imagens de glaucoma do Hospital Tan Tock Seng, Singapura. Compreendia 282 imagens com 70 casos de glaucoma e 212 casos normais. Os resultados relataram uma sensibilidade de 95,48%.

A sumarização dos métodos automatizados de DL que auxiliam no rastreamento do glaucoma, é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Métodos DL para rastreamento de glaucoma.

Autor	Método	Base de dados	Resultados
(Phasuk et al. 2019)	DNN	ORIGA RIM-ONE-r3 DRISHTI-GS	AUC: 0,94
(Sreng et al. 2020)	DeepLabv3+ MobileNet	RIM-ONE ORIGA DRISHTI-GS ACRIMA	Precisão: 97,37% (RIM-ONE), 90,00% (ORIGA), 86,84% (DRISHTI-GS) e 99,53% (ACRIMA) AUC: 100% (RIM-ONE), 92,06% (ORIGA), 91,67% (DRISHTI-GS) e 99,98% (ACRIMA)
(Maadi et al. 2020)	U-Net	DRISHTI-GS REFUGE RIM-ONE-r3	AUC: 94%
(Zhao et al. 2019)	MFPPNet	Direct-CSU ORIGA	AUC: 90,5%
(Ali et al. 2020)	Fuzzy broad Learning	RIM-ONE-r3 SCRID	AUC: 90,6% (RIM-ONE-r3) e 92,3% (SCRID)
(Wang et al. 2019) ⁸⁰	U-Net	N/D	DICE: 89,6% Precisão: 95,12%
(Parthasarathy et al. 2021)	DNN	5716 imagens	AUC: 94%
(Zaleska-Žmijewska et al. 2020)	DNN	933 saudáveis e 754 imagens com glaucoma	Sensibilidade: 73% Especificidade: 83%
(Lee et al. 2019)	M-Net	REFUGE	DICE: 94,26% (disco óptico) e 85,65% (copo óptico) AUC: 96,37% Sensibilidade: 90%
(Chakrabarty e Chatterjee 2019)	Modelo Híbrido DL-ML	HRF	Precisão: 100% Sensibilidade: 100%
(Panda et al. 2021)	GlaucoNet	DRISHTI-GS RIM-ONE ORIGA	Pontuação sobreposta - Segmentação do disco óptico: 91,06% (DRISHTI-GS), 89,72% (RIM-ONE) e 88,35% (ORIGA) - Segmentação do copo óptico: 82,29% (DRISHTI-GS), 74,01% (RIM-ONE) e 81,06% (ORIGA)
(Liu et al. 2021)	CNN	282 imagens com 70 casos com glaucomas e 212 casos normais	Sensibilidade: 95,48%

3.3.2 Segmentação dos Limites Externos e Cálculos de Medição de Estruturas de Discos Ópticos

A segmentação dos limites externos é uma das técnicas para detectar e analisar o glaucoma em imagens. Permite os cálculos de medição das estruturas do disco óptico.

Em (Alghamdi et al. 2016), os autores verificaram que os métodos de detecção de anormalidades do disco óptico resultam na análise complexa de algoritmos, custos operacionais e dependência da segmentação do vaso que limitam a aplicabilidade em

diversas imagens e estudos epidemiológicos. Portanto, os autores propuseram uma metodologia de ponta a ponta baseada na detecção da CNN de anormalidades de localização e disco usando duas arquiteturas de aprendizado profundo. A primeira localiza o disco óptico usando os bancos de dados DRIVE, Stare, DIRETDB1 e MESSIDOR. A outra identifica anormalidades papilares através de um detector treinado para classificar o disco óptico em três classes: normal, suspeito e anormal. Os resultados tiveram boa qualidade em imagens normais, mas houve queda no desempenho em condições de imagem variáveis. Os autores também usaram outros bancos de dados, incluindo os conjuntos de dados HAPIEE e PAMDI. O HAPIEE foi coletado na Lituânia (Europa Oriental) e o PAMDI na Itália (Europa). Eles usaram o método CNN e o método Adaboost com recursos semelhantes a Haar para segmentar imagens de glaucoma. Os resultados desses bancos de dados relataram uma acurácia de 86,5% (HAPIEE) e 97,8% (PAMPI).

Os autores (Maninis et al. 2016) utilizaram a segmentação de vasos sanguíneos e discos ópticos utilizando o modelo VGG 19 com pequenas modificações nas camadas, denominado *Deep Retinal Image Understanding (DRIU)*. A DRIU é uma CNN capaz de segmentar vasos e disco óptico com desempenho superior em termos de IoU e DICE para investigações de conjuntos de dados do que aqueles obtidos por especialistas humanos e utilizados por (Sevastopolsky 2017) para comparação de resultados.

Em (Priyanka, Shoba, e Therese 2017), os autores propuseram utilizar a segmentação automatizada de estruturas anatômicas de imagens de fundo, como vasos sanguíneos e discos ópticos, com base na rede generativa adversarial (cGAN), que consiste em duas gerações sucessivas de redes: o gerador e o discriminador. O gerador aprende a mapear as características de entrada desde a observação (cor de fundo da retina) até a saída (máscara binária). O discriminador trabalha com uma função de perda para treinar o processo contra a discriminação precisa da imagem, método aplicado em duas redes, DRISHTI-GS e RIM-ONE, e obteve resultados de IoU (Jaccard) de 96%, DICE de 98% e acurácia de 95,64%. Para segmentação do disco óptico foi usado *fuzzy C-means clustering (FCM)* em amostras hospitalares, comparado a padrões.

(Tan et al. 2017) propôs o modelo *Conditional Generative Adversarial Networks (CGAN)* para segmentar o disco óptico. O cGAN é composto por um gerador e um discriminador e pode aprender características estatisticamente invariantes como a cor e a textura de uma imagem de entrada e segmentar a região de interesse. Os autores otimizaram uma função de perda que combina uma perda de entropia cruzada binária convencional com um termo adversário que encoraja o gerador a produzir uma saída que não pode ser distinta do ground truth. Conexões de salto foram usadas para este método, concatenando os mapas de características de uma camada convolucional correspondente. Para treinar e avaliar o modelo, foram utilizadas os bancos de dados DRISHTI- GS e RIM-ONE, reduzindo o tamanho das imagens para 256×256 e normalizando o valor de cada pixel. Para segmentação de disco óptico, o modelo atinge valores acima de 90% de precisão, DICE e IoU para ambas as bases.

Em (Sun et al. 2018), redes neurais profundas foram implementadas para segmentação de discos ópticos. Assim, os autores implementaram R-CNN mais rápidas com diferentes recursos extraídos das imagens disponíveis no banco de dados ORIGA, com uma precisão de 91,3%.

Os autores de (Fu, Cheng, Xu, Zhang, et al. 2018) propuseram um método de segmentação de disco óptico usando o algoritmo ResNet baseado em uma CNN com uma rede *aware of disc-ensemble (DENet)*. Comparou os resultados com outros cinco bancos de imagens e obteve uma AUC de 91,83% no SECS e 81,73% no SINDI.

Os autores de (Singh et al. 2018) usaram uma arquitetura U-Net para segmentar o disco óptico e a rede cGAN baseada em copo consistindo em duas redes sucessivas: o gerador e o discriminador. A proposta U-Net possui menos filtros em todas as camadas convolucionais (Diaz-Pinto, Colomer, et al. 2019) e não possui um número crescente de filtros para resolução decrescente. Este modelo usou três bancos de dados: DRIONS-DB, DRISHTI-GS e RIM-ONE-r3. As imagens foram pré-processadas com uma equalização de histograma adaptativo limitada por contraste e foi então cortada por caixas delimitadoras na região de interesse (ROI). A segmentação do disco óptico alcançou bons resultados na segmentação em ambos os bancos de dados. O gerador aprendeu a mapear características de entrada desde a observação (cor de fundo da retina) até a

saída (máscara binária). O discriminador trabalhou com uma função de perda para treinar o processo contra a discriminação precisa da imagem. O método alcançou resultados de IoU (Jaccard) de 96% e DICE de 98%.

Em (Diaz-Pinto, Colomer, et al. 2019), os autores propuseram um sintetizador de imagem retiniana e um método de aprendizado semi-supervisionado para avaliação de glaucoma com redes (GAN) que permite a síntese de imagens e técnicas de aprendizado semi-supervisionado, nas quais 86.926 imagens públicas disponíveis foram usadas para criar e avaliar o modelo. Os métodos gerados cortaram imagens da retina para a identificação de glaucoma. O método implementado obteve um resultado confiável (AUC de 90,17%).

Os autores de (Gonzalez-Hernandez et al. 2021) avaliaram a perimetria com uma combinação de Laguna-ONhE e Cirrus-OCT, analisando um total de 477 olhos normais, 235 confirmados e 98 casos suspeitos de glaucoma. Os melhores resultados foram verificados com a combinação do “*Globin Distribution Função*” (GDF) e o coeficiente limiar de variação (TCV). Foi automaticamente analisado com técnicas de aprendizado profundo, relatando uma AUC de 99,5% (GDF) e 93,5% (TCV) com alta sensibilidade.

Em (Li et al. 2021), os autores pretendiam detectar glaucoma de ângulo aberto com parâmetros de disco membrana de Bruch baseados em abertura (BMO), como a largura mínima do aro BMO (BMO MRW) e a área mínima do aro BMO (BMO-MRA), na população chinesa, em a fim de compará-lo com a camada de fibras nervosas da retina (RNFL) de coerência óptica tomografia (OCT) e a área da borda (RA) do tomógrafo de retina de Heidelberg-III (HRT III). Os experimentos foram realizados em 200 olhos de 77 indivíduos saudáveis e 123 com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) analisados com técnicas de aprendizado profundo e comparados usando o teste DeLong. Os resultados relatados têm uma AUC de 94,6% (BMO-MRW) e 92,1% (BMO-MRA).

Vários autores usaram diferentes técnicas de segmentação, arquiteturas DL e bancos de dados públicos e privados com bons resultados, conforme apresentado na Tabela 6. A localização dos limites do nervo óptico em geral é baseado nas diferenças de cores entre a retina e o disco, mas em patologias como na degeneração miópica, coriorretinite

atrófica e atrofia setorial do disco óptico, devido ao menor contraste entre a retina e o disco, haverá maior dificuldade para segmentação manual e automatizada.

Tabela 6. Classificação do glaucoma pelos métodos DL para segmentação dos limites externos do disco óptico.

Autor	arquitetura	Base de dados	Resultados
(Alghamdi et al. 2016)	CNN	HAPIEE PAMDI	Precisão: 86,5% (HAPIEE) e 97,8% (PAMPI)
(Maninis et al. 2016)	CNN	DRIONS-DB RIM-ONE	Precisão: 97,1% (DRIONS-DB) e 95,9% RIM-ONE)
(Sevastopolsky 2017)	CNN	N / D	Precisão: 95,6%
(Priyanka et al. 2017)	CNN	N / D	Precisão: 92,7%
(Tan et al. 2017)	FASTER R-CNN	ORIGA	Precisão: 93,1%
(Sun et al. 2018)	ResNet	SCES SINDI	AUC: 91,8% (SECS) e 81,8% (SINDI)
(Singh et al. 2018)	U-Net	DRIONS-DB DRISHTI-GS RIM-ONE	IOU: 96,0% DICE: 98,0%
(Diaz-Pinto, Colomer, et al. 2019)	GANs	6926 imagens	AUC: 90,17%
(Gonzalez-Hernandez et al. 2021)	DNN	477 olhos normais, 235 confirmados e casos suspeitos de glaucoma	AUC: 99,5% (GDF) e 93,5% (TCV)
(Li et al. 2021)	DNN	200 olhos de 77 saudáveis e 123 primários glaucoma de ângulo aberto	AUC: 94,6% (BMO-MRW) e 92,1% (BMO-MRA)

3.3.3 Segmentação dos Limites Externos do Disco Óptico e da Escavação pela detecção de características glaucomatosas do disco óptico

A segmentação do disco e do copo óptico permite a detecção das características glaucomatosas através de cálculos de parâmetros como o CDR e ISNT.

Os autores de (Chen, Xu, Yan, et al. 2015) implementaram o “*Automatic Feature Learning for Glaucoma Detection Based on Deep Learning (ALADDIN)*”, que usa uma CNN

para a detecção de glaucoma. Os experimentos foram realizados com os conjuntos de dados ORIGA e SCES, relatando uma AUC de 83,8% (ORIGA) e 89,8% (SCES).

Os autores de (Sevastopolsky 2017) utilizaram uma arquitetura U-Net para a segmentação do disco óptico e do copo. A proposta U-Net possui menos filtros em todas as camadas convolucionais e não possui um número crescente de filtros para resolução decrescente. Este modelo utilizou três bases de dados: DRIONS-DB, DRISHTI-GS e RIM-ONE-r3. As imagens foram então pré-processadas com uma equalização de histograma adaptativo com contraste limitado e depois cortadas por caixas delimitadoras na região de interesse (ROI). A segmentação do disco óptico alcançou bons resultados e a segmentação do copo em ambas as bases de dados. O DICE atinge valores acima de 80%, mostrando-se um modelo confiável.

Os autores de (Cerentinia et al. 2018) utilizaram um modelo baseado na rede GoogleNet para detecção de disco óptico e outro para detecção de glaucoma. Os resultados mostraram-se promissores com imagens de pior qualidade mostrando 90% de precisão no banco de dados HRF, 94,2% no RIM-ONE r1, 86,2% no RIM-ONE-r2 e 86,4% no RIM-ONE-r3.

Em (Colonna, Scarpa, e Ruggeri 2018), os autores apresentaram uma rede neural convolucional baseada em U-Net para rastrear fibras retinianas para detectar glaucoma. É uma estrutura totalmente automatizada que realiza a segmentação do nervo com sensibilidade superior a 95% em relação ao traçado manual. Foi revelado para ser útil na detecção de diferentes recursos.

Os autores de (Edupuganti, Chawla, e Kale 2018) implementaram um sistema de aprendizado profundo usando redes neurais totalmente convolucionais (FCNs) para realizar a segmentação do disco óptico e das regiões do copo. Os autores analisaram o banco de dados RIM-ONE usando uma e duas camadas com uma precisão de 95,6% utilizando uma camada e 96,9% com duas camadas e AUC 98% com uma camada e 97,8% com duas camadas.

Em (Benzebouchi, Azizi, e Bouziane 2018), os autores utilizaram as técnicas *Transfer Learning*, *GoogleNet* e *Inception-V3* com dados multimodais de 1542 imagens de fundo da retina para o diagnóstico de glaucoma com precisão de 84,5% e AUC de 93%.

Em (Ahn et al. 2018), os autores utilizaram 1542 fotos (com tamanhos diferentes e cortadas no tamanho de 240 × 240 pixels) usando uma câmera não midriática Nidek AFC-330, divididas em grupos de 754 para treinamento, 324 para validação e 464 para exames – dos quais 786 eram normais, 467 apresentavam glaucoma avançado; e 289 apresentaram glaucoma precoce. Os autores os classificaram por meio da CNN usando o *TensorFlow*, e os mesmos conjuntos de dados foram usados para modelos pré-treinados do *GoogLeNet*. O Inception-V3 relatou 82,9% de precisão para treinamento, 79,9% para validação e 77,2% para teste. Transfer Learning, GoogLeNet e Inception-V3 alcançaram 99,7% de precisão com dados de treinamento, 87,7% com dados de validação e 84,5% com dados de teste. Finalmente, eles concluíram que tanto o glaucoma precoce quanto o avançado podem ser detectados corretamente pelo aprendizado de máquina usando apenas fotos de fundo. No entanto, o modelo mostrou maior eficiência na detecção precoce do glaucoma do que os modelos publicados anteriormente e defende que o *Transfer Learning* é uma opção atraente na construção de um modelo de classificação de imagens.

Os autores de (Li et al. 2018) analisaram 48.116 fotografias de fundo por oftalmologistas treinados usando um algoritmo de aprendizado profundo. Papilas glaucomatosas foram definidas com diâmetro vertical > 0,7 e outras alterações típicas. O sistema de aprendizado profundo detectou papilas glaucomatosas com alta sensibilidade de 95,6% e especificidade de 92,0%. Também relatou uma AUC de 98,6% com 87 falsos negativos.

Em (Raghavendra et al. 2018), os autores realizaram o diagnóstico de glaucoma com uma CNN com dezoito camadas. Extraiu características robustas de 1.426 imagens de fundo de olho, entre as quais 589 eram normais e 837 mostravam glaucoma. Os métodos relataram acurácia de 98,13%, sensibilidade de 98% e especificidade de 98,3%.

Os autores de (Al-Bander, Al-Nuaimy, et al. 2018) propuseram um método com DenseNet incorporado com uma FCN com uma arquitetura em forma de U que é uma CNN com dezenove camadas. Essa rede profunda incentiva a reutilização de recursos e reduz o número de parâmetros para melhorar a segmentação do disco óptico e do copo. A abordagem de Al-Bander utilizou cinco bancos de dados de imagens de fundo de olho colorido: ORIGA, DRIONS-DB, DRISHTI-GS, ONHSD e RIM-ONE. Para o pré-

processamento, apenas o canal verde das imagens coloridas foi considerado, pois os outros canais de cores contêm informações menos úteis. As imagens foram então recortadas no ROI e, para aumentar artificialmente o número de imagens, foram realizados processos de aumento com *flips* verticais e recortes aleatórios. Para a segmentação do disco óptico, o modelo alcançou melhores resultados em DICE e IoU para o banco de dados DRISHTI-GS do que RIM-ONE, e a segmentação do copo confirmou a mesma coisa. DICE e IoU ainda obtiveram valores inferiores em relação à segmentação do disco óptico. O sistema foi primeiro treinado e testado com a mesma base de dados (ORIGA) e depois testado em outras bases de dados, atingindo um DICE de 87,23%, um escore de Jaccard de 77,88%, uma precisão de 99,86%, uma sensibilidade de 87,68% e uma especificidade de 99,94% para nervo óptico; e um DICE de 96,4%, uma pontuação de Jaccard de 93,11%, uma precisão de 99,89%, a sensibilidade de 96,96% e a especificidade de 99,94% para escavação, respectivamente.

Os autores de (Sevastopolsky et al. 2019) utilizaram CNN com arquitetura U-Net e um número reduzido de filtros em cada convolução para realizar a segmentação nos bancos de dados DRIONS-DB, RIM-ONEv3 e DRISHTI-GS com resultados (IoU de 89% e DICE de 94% em DRIONS-DB e 95% em RIM-ONE-r3) comparável a outros métodos de última geração, incluindo DRIU de Maninis e BCF de Zilly. Além disso, a técnica mostrou qualidade de segmentação confiável e aplicabilidade em tarefas de identificação de imagens.

Em (Xu et al. 2021), os autores desenvolveram um sistema de aprendizado profundo hierárquico (HDLS) usando 1.791 fotografias de fundo de olho para diagnóstico de glaucoma. Sua precisão de reconhecimento foi de 53% para o copo óptico, 12% para o disco óptico e 16% para defeitos da camada de fibras nervosas da retina. Os autores precisavam testar os métodos com uma amostra significativa em vez de um banco de dados extremamente pequeno.

Os autores de (Hemelings et al. 2021) usaram uma rede neural profunda para detectar glaucoma e calcular a relação escavação-disco vertical. Eles usaram o conjunto de teste UZL de 2643 imagens, relatando uma AUC de 94% para detecção de glaucoma.

Em (Kim et al. 2019), o diagnóstico e localização do glaucoma foram realizados com a aquisição de imagens de fundo, CFNR, OCT, e CV. Os métodos implementados foram redes neurais convolucionais (CNNs) e mapeamento de ativação de classe ponderada por gradiente (Grad-CAM) com um grande banco de dados do Samsung Medical Center (SMC). Os resultados relataram uma precisão de 96%, uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 100% para imagens de disco óptico.

Vários métodos automatizados de DL têm sido apresentados que podem ajudar a localizar os limites externos do disco e escavação e classificar diretamente a existência ou não de glaucoma, conforme mostrado na Tabela 7.

A literatura mostra que os métodos automatizados usando arquiteturas DL têm obtido bons resultados para rastrear e classificar do disco óptico glaucomatoso e podem ajudar o especialista a classificar o glaucoma. No entanto, os estudos basearam-se na identificação da papila glaucomatosa por aparência e não incluíram registros clínicos ou mesmo resultados de exames subsidiários nas redes.

Tabela 7. Classificação do glaucoma por métodos DL para segmentação dos limites externos do disco óptico e copo.

Autor	Arquitetura	Base de dados	Resultados
(Chen, Xu, Yan, et al. 2015)	CNN com seis camadas	ORIGA SCES	AUC: 83,1% (ORIGA) e 88,7% (SCES)
(Sevastopolsky 2017)	U-Net	DRIONS-DB RIM-ONE-r3 DRISHT-GS	IoU: 89% (DRIONS-DB), 89% (RIM-ONE-r3) e 75% (DRISHT-GS1) DADOS: 94% (DRIONS-DB), 95% (RIM-ONE-r3) e 85% (DRISHT-GS1)
(Cerentinia et al. 2018)	GoogleNet	HRF RIM-ONE-r1 RIM-ONE-r2 RIM-ONE-r3	Precisão: 90% (HRF), 94,2% (RIM-ONE-r1), 86,2% (RIM-ONE-r2) e 86,4% (RIM-ONE-r3)
(Colonna et al. 2018)	U-Net	REFUGE	Precisão: 93,4%
(Edupuganti et al. 2018)	CNN com uma camada (CNN1) CNN com duas camadas (CNN2)	RIM-ONE	Precisão: 95,6% (CNN1) e 96,9% (CNN2) AUC: 98% (CNN1) e 97,8% (CNN2)
(Benzebouchi et al. 2018)	Transferência de Aprendizagem GoogleNet Inception-V3	1542 imagens	Precisão: 84,5% AUC: 93%
(Ahn et al. 2018)	CNN com dezenove camadas	48.116 imagens	Precisão: 95,6% AUC: 98,6%
(Li et al. 2018)	CNN com dezoito camadas	1426 imagens	Precisão: 98,1%
(Raghavendra et al. 2018)	CNN com dezenove camadas	ORIGA DRIONS-DB ONHSD RIM-ONE	Precisão: 99,8% DADOS: 87,2%
(Al-Bander, Al-Nuaimy, et al. 2018)	Stack-U-Net	RIM-ONE-r3	IOU: 92% DADOS: 96%
(Sevastopolsky et al. 2019)	DC-GAN	MESSIDOR ONHSD DRIVE STARE CHASE-DB DRIONS-DB SASTRA	AUC: 90,2%
(Xu et al. 2021)105	HDLS	179 fotografias de fundo	Precisão: 53% (copo óptico), 12% (disco óptico) e 16% (defeitos da camada de fibras nervosas da retina)
(Hemelings et al. 2021)	DNN	2643 imagens	AUC: 94%
(Kim et al. 2019)	CNN Grad-CAM	SMC	Precisão: 96% Sensibilidade: 96% Especificidade: 100%

3.4 Métodos de Segmentação

A segmentação de disco óptico e copo usa processos que ajudam a localizar e avaliar o papila através de suas características métricas determinadas por nuances de cor, textura, delimitação do disco e escavação (Yu et al. 2019). A princípio, na rotina oftalmológica, o especialista calcula qualitativamente através da observação direta do disco óptico para comparar os dois olhos. A segmentação da escavação é mais complexa no disco óptico devido ao nervo camada de fibra (Sevastopolsky 2017), por causa da imprecisão nos limites de escavação prejudicada pela presença de vasos sanguíneos e condições que resultem na alteração dos limites do papila e a escavação como atrofia, drusas ou hemorragia edema (Flores-Rodríguez, Gili, e Martín-Ríos 2012).

Sejam manuais ou automatizadas, as metodologias de segmentação têm limitações em imagens de baixa resolução, com opacidade de meios e artefatos fotográficos como problemas de iluminação e distorção (Say et al. 2017). Casos patológicos com manifestações nos limites do disco óptico, como atrofia do disco óptico, influenciam a precisão da segmentação (Flores-Rodríguez et al. 2012). A segmentação é dificultada pela presença de vasos sanguíneos que cobrem parte da escavação, e a variação na intensidade da cor dos limites externos da escavação, torna desafiador o processo de delinear os limites de escavação (Princy e Duraisamy 2016).

Bock et al. utilizaram metodologias inspiradas no reconhecimento facial e de objetos que não requerem segmentação do disco óptico e obtiveram 75% de sensibilidade e 85% de reprodutibilidade na detecção de papilas glaucomatosas (Bock et al. 2010). No entanto, isso depende de câmeras e máquinas mais caras. Além disso, requer muitas amostras de glaucoma positivas ou negativas para o rastreamento. O reconhecimento do disco óptico é mais suscetível a erros devido à sutileza de sua aparência (Bhartiya et al. 2019). Esses fatores tornam difícil reconhecer o disco óptico por um método baseado apenas na aparência (Saeed et al. 2021). No entanto, no futuro, com o avanço da tecnologia para obtenção de imagens de alta resolução, o glaucoma possa ser detectado pela aparência (Soomro et al. 2020).

As métricas para os métodos de segmentação automática das principais estruturas da cabeça do nervo óptico formadas pelo disco óptico e pela escavação são processos que

podem auxiliar no rastreamento, identificação e avaliação da progressão da doença glaucomatosa (Mohamed et al. 2019). No entanto, é um processo complexo que requer consideração da sutileza e variabilidade da anatomia da camada de fibras nervosas, contornos irregulares devido a danos glaucomatosos à fibra nervosa (O. Tan et al. 2020). Além disso, a presença de vasos sanguíneos pode prejudicar o delineamento da escavação ou visualizar os limites e a escavação do disco óptico desviando as regiões de atrofia da camada de fibras (MacIver, MacDonald, e Prokopich 2017). Os métodos manuais ou automatizados de segmentação apresentam limitações, principalmente a baixa resolução da imagem e os ruídos anatômicos (Say et al. 2017). Além disso, fixar medidas exatas que diferenciem o disco óptico glaucomatoso e normal, torna-se um desafio constante devido à variabilidade anatômica local, tanto em condições normais quanto diante de algumas patologias que dificultam o estabelecimento dos limites exatos da escavação (MacIver et al. 2017). Finalmente, a segmentação do disco óptico requer uma etapa de pré-processamento, incluindo seleção do canal de imagem, normalização da iluminação, realce de contraste e extração de vasos sanguíneos (Princy e Duraisamy 2016).

Os autores de (Claro et al. 2015) agruparam didaticamente os métodos de segmentação em cinco grandes grupos. A técnica de superpixel inclui muitos estudos para segmentação das regiões do disco óptico e escavação, seguida de técnicas de agrupamento, morfologia matemática, contorno ativo e rede neural convolucional. No entanto, não há consenso sobre a melhor abordagem (Claro et al. 2018). Os diferentes grupos são os seguintes:

- **Algoritmos de agrupamento:** A segmentação é realizada pixel a pixel, utilizando informações de leituras através dos canais de cores RGB e HSV. Estes têm as vantagens de simplicidade em termos de implementação e baixos requisitos do tempo computacional. Como desvantagens, problemas na definição do melhor conjunto de atributos, sensibilidade ao ruído, inicialização dos centróides e qual grupo representa cada região. Por exemplo, os autores de (Mittapalli e Kande 2016) obtiveram um F-Score de escavação de 97,50% em 59 imagens do Hospital Oftalmológico local, DIARETDBo e RIM-ONE-r1, enquanto os autores de (Morales et al. 2013) obtiveram uma precisão de

escavação de 97,04%, avaliando o CDR em 209 imagens dos bancos de dados DRIHTI-GS e RIM-ONE-r3. Entre os principais algoritmos de agrupamento estão:

- **K-Means:** Algoritmo não supervisionado que divide as imagens em partes com base em um modelo criado pela média de cada parte. Sua desvantagem é sua sensibilidade a valores inconsistentes, ruídos e centroides iniciais;
- **Fuzzy K-Means:** Algoritmo não supervisionado frequentemente utilizado em imagens médicas baseado na média de cada grupo que agrupa valores de dados semelhantes usando lógica fuzzy para calcular essa similaridade. Tem a vantagem de ser eficiente na segmentação de imagens com ruído.
- **Superpixel:** Particiona a imagem em múltiplos clusters de pixels e analisar a imagem a ser examinada por regiões, tem a vantagem de menor interferência do ruído da imagem e a desvantagem de uma etapa de pré-processamento com risco de perda de dados relacionada a borda da imagem. Os melhores resultados foram obtidos por (Pradhepa, Karkuzhali, e Manimegalai 2015) usando as métricas de avaliação CDR e ISNT em 101 imagens DRISHT com uma precisão de escavação de 98,42% e uma precisão de disco óptico de 97,23%;
- **Contorno ativo:** A detecção e imagem utilizando técnicas de evolução curva pode representar a curva, pois permite uma mudança de topologia. A desvantagem é que qualquer alteração na curva inicial e no objeto a ser detectado modifica o resultado, tornando o método extremamente sensível à inicialização. Os melhores resultados foram obtidos por (Lotankar, Noronha, e Koti 2015), que obteve uma acurácia de 99,22% com a vantagem de permitir a segmentação das regiões do disco óptico e da escavação com imagens de baixa qualidade;
- **Morfologia matemática:** A imagem é melhorada através de operações morfológicas, incluindo dilatação, erosão, abertura e fechamento. Tem a vantagem da simplicidade de sua implementação e a desvantagem de escolher o elemento estrutural certo para transformar a intuição intelectual em aplicação prática. Os autores de (Choudhary e Tiwari 2015) obtiveram

excelentes resultados na detecção de glaucoma com 96% de acertos nas razões CDR e ISNT.

- **Rede neural convolucional:** O uso de redes neurais para reconhecer e classificar imagens e vídeos requer menor processamento prévio para homogeneizar imagens de discos ópticos em termos de qualidade de imagem, brilho e contraste. Além disso, a mesma rede pode reconhecer padrões com fotos diferentes de objetos diferentes em comparação com outros métodos. Por exemplo, os autores de (Perdomo et al. 2018) obtiveram um F-score de 83,5% para a escavação, 94,5% para o disco óptico, 72% para a sobreposição de escavação e 89% para a sobreposição de disco óptico - avaliando 319 imagens com F- Métricas de avaliação de pontuação e sobreposição em DRIONS-DB, DRISHTI-GS e RIM-ONEv3. Em (Lima et al. 2018), verificou-se que as redes neurais convolucionais vêm ganhando espaço e se mostrando uma poderosa ferramenta de segmentação, ressaltando que é necessário um grande conjunto de imagens para treinar essas redes.

Os diferentes algoritmos ofereceram bons resultados na detecção e segmentação do disco óptico e escavação. No entanto, muitos têm limitações devido ao uso de imagens com nitidez variável ao longo da borda do disco óptico e escavação, variabilidade na estrutura do nervo óptico em olhos normais, em torno da cabeça do nervo óptico, das drusas papilares (estruturas que alteram os limites do disco óptico, que pode cobri-lo inteiramente em casos mais avançados) e do trajeto dos vasos sanguíneos cuja deflexão desempenha um papel essencial na delimitação dos limites da escavação, por outro lado pode mascarar e dificultar delimitar a borda interna do disco óptico.

A segmentação automatizada pode ser um bom método para obter cálculos mais corretos de CDR e ISNT para rastreamento de glaucoma e outras afecções que incidam na cabeça do NO, incluindo atrofia setorial e difusa, alterações na inserção do disco óptico e drusas. De acordo com (Almazroa et al. 2015), os métodos mais atuais foram testados em um número limitado de conjuntos de dados, como DRIVE e STARE, contudo, esses conjuntos de dados não fornecem imagens com muitas características diferentes. Além disso, a resolução geralmente baixa das imagens (variando de 0,4 a 0,3 megapixels)

tornou o processo de segmentação ainda mais desafiador. A maioria das imagens de retina utilizadas para avaliar os métodos de segmentação foram obtidas de adultos e nem sempre foi possível comparar os dois olhos. As retinas dos bebês apresentam características morfológicas diferentes das dos adultos, e essa diferença deve ser considerada nas metodologias de segmentação.

Chakravarty et al. (Chakravarty e Sivswamy 2018) propuseram unir segmentação do disco e da escavação óptica com a previsão de glaucoma, dividindo as características da CNN em diferentes tarefas para garantir um melhor aprendizado. As máscaras de segmentação foram colocadas em canais separados e as saídas da CNN e do codificador foram combinadas e enviadas a um único neurônio para prever o glaucoma.

Em (Lim et al. 2015) os autores usaram um dos primeiros modelos de arquitetura de aprendizado profundo para segmentação de papila para calcular a escavação e a presença de glaucoma para superar a necessidade de métodos artesanais de segmentação de papila. Desde então, houve avanços significativos nas arquiteturas utilizadas em redes neurais.

Os autores de (Mitra et al. 2018) relataram algumas desvantagens de (Al-Bander, Al-Nuaimy, et al. 2018) ao usar imagens em tons de cinza e camadas de *dropout* em diferentes estágios que resultaram em perda de dados e proposta de normalização em lote na CNN para segmentação de disco óptico.

Em (Sengupta et al. 2020), os autores utilizaram o U-Net em redes neurais para segmentar o disco óptico e a escavação em imagens do banco de dados REFUGE, divididos em dois grupos de treinamento e validação com 400 imagens cada. Uma função de retro propagação gerou uma imagem segmentada mais próxima da verdadeira. Foram utilizadas duas redes sucessivas: a primeira rede funciona como uma rede geradora utilizada para segmentar as imagens de entrada; e a segunda rede funciona como uma rede CNN simples usada para extrair características previstas. O método distinguiu as regiões do disco e da escavação com acurácia de 93,40% e 83,42% e MAE CDR 6,05%.

Os autores de (Shankaranarayana et al. 2019) propuseram um modelo de aprendizado profundo com uma arquitetura chamada de rede totalmente convolucional (FCN) e

outra chamada de início residual dilatado (DRI) para estimar a profundidade da escavação monocular. Para ORIGA, os autores obtiveram uma AUC de 81,39% e uma AUC de 85,08% para a rede ResUnet.

Em (Chai et al. 2018), os autores usaram um modelo de rede neural multi-ramo (MB-NN) para extrair as áreas de imagens relevantes para medir diferentes características. O modelo incluiu um método Faster-R CNN em um banco de dados de 2.000 imagens. A técnica apresentou acurácia de 91,51%, sensibilidade de 92,33% e especificidade de 90,90%.

Os autores de (Gómez-Valverde et al. 2019) selecionaram os modelos VGG19, GoogleNet (também conhecido como Inception-V1), ResNet50 e DNet para a classificação automática do Glaucoma. Valverde comparou o desempenho do Transfer Learning e do treinamento do zero com este modelo. Para confirmar o desempenho do VGG19, a validação cruzada (CV) foi aplicada 10 vezes. Valverde usou 2.313 imagens de retina de três bancos de dados diferentes: RIM-ONE, DRISHTI-GS (públicos) e Esperanza (banco de dados privado). No banco de dados RIM-ONE, as imagens classificadas como suspeitas foram consideradas para o estudo como glaucomatosas. As fotos não sofreram nenhuma correção, modificação de iluminação ou realce de contraste. Foram processadas a um formato comum e padrão para treinar as redes de forma homogênea. O melhor resultado foi obtido com o modelo VGG19 utilizando *Transfer Learning*.

Em (Kabir 2020), os autores analisaram fotografias de fundo de olho para segmentação de vasos sanguíneos da retina usando equalização de histograma adaptativa limitada por contraste (CLAHE) com transformação de intensidade baseada em propriedade local (LPBIT) e agrupamentos K-means. Eles usaram quatro conjuntos de dados, incluindo Análise Estruturada da Retina (STARE); Imagens Retinianas Digitais para Extração de Vasos (DRIVE); CLAHE; e LPBIT. Eles implementaram o agrupamento K-means (KNN), relatando acurácia de 95,47% na segmentação do glaucoma.

Os autores de (Kabir 2020) propuseram um método para diagnosticar automaticamente o disco óptico a ser segmentado com limiares de intensidade e operações morfológicas. Para isto, usaram o ORIGA, RIM-ONE-r3, DRISHTI-GS, Messidor, DRIONS-DB e DIARETDB1 para aplicar limiares de intensidade e operações morfológicas de

segmentação do disco óptico com resultados de 98,75% de acerto na segmentação do glaucoma.

Em (Martins, Cardoso, e Soares 2020), as fotografias do fundo de olho foram analisadas com um *pipeline* de diagnóstico auxiliado por computador (CAD) capaz de diagnosticar glaucoma com dispositivos móveis. Eles usaram diferentes conjuntos de dados, incluindo ORIGA, banco de dados DRISHTI-GS, iChallenge, RIM-ONE, *Retinal Fundus Images for Glaucoma Analysis (RIGA)* e outros métodos, incluindo CNN, MobileNetV2, VGG16 e VGG19, Inception-V3 e ResNet50, com resultados 90% de precisão no reconhecimento do glaucoma.

Os autores de (Bajwa et al. 2020) executaram experimentos para diagnóstico automatizado de glaucoma, segmentação do disco e copo óptico com diferentes conjuntos de dados, incluindo G1020 e ORIGA. Os métodos implementados foram a rede neural convolucional baseada em região (R-CNN), Restnet50 e Inception-V3, relatando um F1-score de 88,6%.

Em (Krishnan et al. 2020), os autores usaram um algoritmo para segmentar o disco óptico e um algoritmo modificado para segmentação do copo óptico. As segmentações foram seguidas por preenchimento de vasos sanguíneos e operações morfológicas. Os conjuntos de dados usados foram DRISHTI-GS, relatando uma pontuação DICE de 94% com SVM na classificação de glaucoma.

Os autores de (Tabassum et al. 2020) utilizaram a arquitetura “*cup-disc encoder-decoder network (CDED-Net)*” com conexões densas para a segmentação conjunta do disco e do copo óptico. Para o treinamento do modelo, os autores usaram os conjuntos de dados DRISHTI-GS, RIM-ONE e REFUGE, e o modelo inclui o método SegNet (VGG16) atingindo uma precisão de 95,97%.

3.5 Métodos de Classificação

Sun et al. (Sun et al. 2017) usaram a arquitetura Inception-V3 para detectar neuropatia óptica glaucomatosa. Os pesquisadores passaram por análise de imagens por especialistas em oftalmologia antes de aplicar os algoritmos. Técnicas de subtração de

cor foram aplicadas durante o pré-processamento para uniformizar a iluminação variada.

Os autores de (Phene et al. 2019) desenvolveram um algoritmo com grande sensibilidade e especificidade para classificar papilas glaucomatosas, e comprovaram a eficácia do algoritmo diante de especialistas. O desempenho do algoritmo relatou uma AUC de 0,945 para detecção de glaucoma usando um padrão de referência dos especialistas em glaucoma e 0,855 usando um padrão de referência de outros prestadores de cuidados oculares.

Em (Ting et al. 2017) os autores propuseram um método DL para rastrear glaucoma em imagens da cabeça do NO usando um banco de dados concedido pelo Programa Nacional de Rastreamento de Retinopatia Diabética de Cingapura com várias doenças oculares. Constataram que o sistema DL reconhece características da retinopatia diabética, do glaucoma e da degeneração senil de mácula (DMRI).

(Serener e Serte 2019) selecionou os modelos ResNet50 e GoogleNet, treinando-os com dois bancos de dados públicos: um banco de dados do Kim's Eye Hospital (um total de 1542 imagens, incluindo 786 fotos de pacientes normais e 756 de pacientes com glaucoma) e RIM-ONE-r3. Todas as imagens de fundo de olho foram equalizadas por histograma e o banco de dados do Kim's Eye Hospital foi usado para treinar os dois modelos. Para a avaliação de desempenho, os modelos foram testados com o banco de dados RIM-ONE-r3. O GoogleNet obteve melhores resultados para o glaucoma em estágio inicial do que para o glaucoma em estágio avançado.

Os autores de (Norouzifard et al. 2018) utilizaram uma rede DL com Transfer Learning com os pesos do ImageNet. Os dois modelos de DL utilizados foram o VGG19 e o Inception ResNet V2. Esses dois modelos foram pré-treinados e depois ajustados. Para este trabalho, foram utilizados dois bancos de dados: um da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA) e outro, disponível publicamente, denominado fundo de alta resolução (HRF). Os autores selecionaram aleatoriamente 70% das imagens do banco de dados da UCLA para treinamento, 25% para validação e os 5% restantes para teste. Os modelos foram então testados novamente com o banco de dados HRF para reforçar o trabalho. O modelo Inception ResNet V2 para o banco de dados da UCLA obteve

especificidade e sensibilidade acima de 90% mesmo quando testada novamente com o banco de dados HRF.

Em (Diaz-Pinto, Morales, et al. 2019), os autores aplicaram cinco modelos diferentes treinados em ImageNet (VGG16, VGG19, InceptionV3, ResNet50 e Xception) para classificação de glaucoma usando uma estratégia de validação cruzada para validar os resultados. Esses modelos foram ajustados e a última camada totalmente conectada de cada CNN foi alterada para uma camada de média global seguida por uma camada totalmente conectada de dois nós, representando duas classes com um classificador SoftMax. Diaz fez dois experimentos que variaram o número de camadas e épocas ajustadas. Este trabalho coletou cinco bases de dados: ACRIMA, HRF, DRISHTI-GS, RIMONE e Sjchoi86-HRF. As imagens foram cortadas ao redor do disco óptico usando uma caixa delimitadora de 1,5 vezes o raio do disco óptico. As fotos foram aumentadas usando rotações aleatórias, zoom em um intervalo entre 0 e 0,2 e inversão horizontal e vertical para evitar *overfitting*. O resultado foi AUC 96%.

Em (Zilly, Buhmann, e Mahapatra 2017), foi introduzida uma arquitetura CNN que compartilhava algumas das características dos conjuntos de aprendizado. Um método de amostragem por entropia mostrou resultados superiores aos da amostragem uniforme. O método proposto foi uma abordagem prática para aprender filtros convolucionais sem grandes dados extensivos necessários para o treinamento. Em vez de retro propagação, cada estágio dos filtros foi aprendido sequencialmente. Cada etapa considerava o erro de classificação final para se atualizar e não o erro retro propagado e, em vez de dados de imagem, operava com pedaços de dados. Os bancos de dados RIM-ONE-r3, DRISHTI-GS e Messidor foram usados para treinar os modelos. Primeiro, o disco óptico foi localizado com “*Hough Circle Transform*” em cada banco de dados. A imagem foi cortada para que o disco óptico estivesse em localização central na imagem. Em seguida, a imagem foi convertida de RGB para espacial não linear que delimitava cores em limiares de resposta usando como perspectiva uma transformação não linear do olho. A seguir, as intensidades foram normalizadas entre 0 e 1. Para a segmentação do disco óptico e da escavação, o DRISHTI-GS obteve melhores resultados em termos de DICE e Intersecção-sobre-União (IoU) do que RIM-ONE-r3.

Os autores de (Sengupta et al. 2020) propuseram construções de redes neurais utilizando o FCN e os blocos de construção iniciais no GoogleNet. O FCN é o corpo principal da arquitetura de rede neural profunda desse método. Eles adicionaram vários kernels de convolução para extração de recursos após a deconvolução, com base na estrutura Inception no GoogleNet. Os experimentos usaram dois bancos de dados: REFUGE e um do Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de Zhejiang. Essa técnica usou um método totalmente automático, conhecido como “*Hough Circle Transform*” que reconhece e corta a imagem para obter uma imagem da região de interesse (ROI). Os dados da imagem são aumentados com o ajuste ao contraste, antes de aplicar o método para aprimoramento de imagem. Como o canal vermelho contém informações menos úteis, este documento usa apenas mídia azul-verde. Na segmentação do disco óptico e do copo, o modelo atingiu valores acima de 90% para o DICE e o IoU.

Em (Yu et al. 2019), uma U-Net modificada foi desenvolvida com uma ResNet-34 pré-treinada. Este trabalho foi composto de duas etapas: primeiro, um modelo U-Net modificado por rótulo único aplicado para segmentar uma ROI ao redor do disco óptico, seguido de uma imagem recortada com o objetivo de segmentar simultaneamente o disco óptico e copo. No estudo de Yu, o banco de dados RIGA foi usado para treinar e avaliar a CNN. Para obter um desempenho robusto, o modelo treinado em RIGA foi aplicado no banco de dados DRISHTI-GS e RIMOne-r3. Esses bancos de dados de imagens foram pré-processados com aprimoramento de contraste e redimensionados para 512 × 512. O aumento de dados foi aplicado com truques de rotação, flip de cabeça para baixo e flip da esquerda para a direita. Como a segmentação foi considerada um problema para classificação em pixels, utilizou-se a função de perda logística de entropia cruzada binária no qual a segmentação do disco óptico e da escavação obteve melhores resultados com DRISHTI-GS do que com RIM-ONE-r3.

Em (Panda et al. 2017), um método automatizado foi proposto para identificar defeitos da camada de fibra da retina (RNFLDs) usando um classificador chamado de rede neural recorrente (RNN), previamente treinado em 5200 regiões com 13 imagens de treinamento. O método proposto detectou com sucesso 14 das 16 bandas RNFLD e 1 falso negativo com uma precisão de 87,5%.

Os autores de (Septiarini et al. 2018) usaram uma rede neural de retro propagação para classificar a camada de fibras nervosas da retina (RNFL). Utilizaram 40 imagens de fundo como teste e 160 sub-imagens (80 com RNFL normal e 80 com RNFL diminuída), resultando precisão de 94,52%, devido à alta miopia (42,6%), retinopatia diabética (4,6%), DMS (3,4%) e falsos positivos devido ao aumento da escavação fisiológica.

Os autores (Meng, Hashimoto, e Satoh 2020) utilizaram um mapa de ativação de classificação baseado em gradiente (GradCAM), realizada através da perda de dissimilaridade (DISSIM) para treinamento a um banco de dados privado de 13 universidades, submetidas a análise de redes neurais convolucionais profundas (DCNNs) e o modelo VGG19 para obter o reconhecimento do glaucoma com uma precisão de 96,2%.

Os autores de (F. Li et al. 2020) avaliaram um sistema de aprendizado profundo baseado em aplicativo de smartphone (DLS) para detectar alterações no campo visual glaucomatoso chamado iGlaucoma. O aplicativo móvel executa CNN e um ResNet-18 modificado para classificar o glaucoma. Usaram um banco de dados privado, que relatou uma AUC de 87,3%.

Em (P. Li et al. 2020), os autores usaram imagens de OCT com duas redes de aprendizado profundo para localização do esporão escleral e classificação de ângulo fechado. O banco de dados utilizado foi o *Angle-Closure Glaucoma Evaluation Challenge (AGE)*, no qual os métodos de rede neural convolucional profunda (DCNN) e ResNet18 foram aplicados para relatórios com 100% de precisão.

Os autores de (Gupta et al. 2020) usaram o banco de dados *Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)* para a implementação da análise arquetípica profunda (DAA) para extração de características e o ensacamento balanceado de classe para classificação de doenças de glaucoma. Os resultados relataram uma AUC de 71%.

Verificou-se que os resultados preliminares após a adição de informações clínicas às arquiteturas DL para se aproximarem da rotina oftalmológica não comprovaram diferenças na curva AUC, no entanto, foi observado aumento dos valores de sensibilidade e especificidade, indicando que esta informação pode melhorar a classificação (Gómez-Valverde et al. 2019).

3.6 Discussão

Os autores apresentaram soluções de segmentação e classificação do glaucoma baseadas em imagens da cabeça do NO que alcançaram bons resultados ao usar modelos DL, não apenas para diferenciar as papilas normais e glaucomatosas, mas classificar diferentes estágios de glaucoma (precoce, moderado e grave) utilizando pequenas amostragens de dados, contudo, não foram descritos ensaios clínicos que avaliassem seu desempenho em situações reais e cotidianas frente a diferentes grupos populacionais.

Entre os diferentes métodos de classificação propostos, a maioria foi baseada na extração de características anatômicas e uma pequena parte nas texturas das imagens. A identificação do glaucoma utilizando um conjunto de características específicas do disco óptico glaucomatoso e dados da anamnese poderiam aproximar a tecnologia da realidade diagnóstica e assim contribuir para melhorar o diagnóstico.

Os bancos de dados RIM-ONE, DRISHTI-GS e DRIONS-DB foram amplamente utilizados como padrões de imagem, e U-Net com arquitetura FCN foi o algoritmo que pareceu oferecer melhor desempenho. A metodologia baseada em *transfer learning*, que utiliza dados para treinamento e teste extraídos de outras distribuições, foi bastante utilizada.

Alguns trabalhos constataram que a qualidade das imagens fotográficas pode ser melhoradas adicionando recursos através de aprendizado profundo. Por exemplo, na “aquisição ativa” descrita por (Teikari et al. 2019), várias fotos da mesma estrutura foram reconstruídas automaticamente por um algoritmo de aprendizado, resultando numa imagem de melhor qualidade e enfatizando recursos de diagnóstico vitais.

Alguns algoritmos tradicionais de processamento de imagens foram usados em arquitetura DL para restauração de imagens, como o algoritmo BM3D80 usado por (Plötz e Roth 2018) e os resultados superaram o desempenho de muitas redes utilizadas para remoção de ruído sendo substituídos por uma melhor qualidade fotográfica. No entanto, tais algoritmos requerem a criação de um banco de dados específico para uma avaliação realista das redes neurais destinadas à restauração de imagens, além disso, os processos de restauração e classificação de imagens não foram aplicados simultaneamente.

3.7 Nota conclusiva

A literatura tem demonstrado que o rastreamento automático do disco óptico através de fotografias vem revolucionando o diagnóstico do glaucoma e a utilização do DL vem se mostrando uma importante ferramenta diagnóstica auxiliar devido às sutilezas resultantes das variantes anatômicas do disco óptico “in vivo”, capazes de auxiliar o diagnóstico mesmo para especialistas mais experientes, contudo, sabemos que o diagnóstico do glaucoma é multifatorial e dependente de um conjunto de dados individualizados do paciente.

A literatura mostrou ainda que a análise de imagens do disco óptico através de métodos de DL permite maior precisão no rastreio do disco óptico através de métodos de segmentação e de classificação aplicados a imagens da cabeça do NO, com potencial para ser utilizado como futuro como instrumento para monitorar o glaucoma com maior inclusão populacional e iniciar o tratamento de forma mais precoce e assim evitar os efeitos visuais deletérios da doença, no entanto, o diagnóstico precoce por métodos automatizados permaneceu obscuro. Apesar dos resultados iniciais indicarem que a inserção de dados clínicos não promoveram diferença significativa na curva AUC, estes dados podem ter importância num diagnóstico individualizado de casos suspeitos de glaucoma.

Em última análise, se as metodologias não fornecerem respostas individuais para cada paciente, corre-se o risco de tratar casos normais e não tratar doentes.

Em relação ao manejo de pacientes, os resultados não vão tranquilizar os pacientes suspeitos ou que já sofram da doença (positivos), e os que deverão enfrentar um período de espera para confirmação diagnóstica e início do tratamento. Na medicina, qualquer tratamento é justificado quando se supõe que os benefícios superem as desvantagem

CAPÍTULO IV – Base de dados privada

Neste capítulo será apresentada a estratégia utilizada para criação da base de dados privada e para análise destas amostras através de métodos de classificação de aprendizado profundo. O conteúdo deste capítulo foi baseada nos seguintes artigos:

- A. Neto, J. Camara, e A. Cunha, “Evaluations of Deep Learning Approaches for Glaucoma Screening Using Retinal Images from Mobile Device”, *Sensors*, vol. 22, no 4, p. 1449, 2022. (JCR: 3.58, Q2)
- J. Camara, B. Silva, A. Gouveia, I. M. Pires, P. Coelho, e A. Cunha, “Detection and Mosaicing Techniques for Low-Quality Retinal Videos”, *Sensors*, vol. 22, no 5, p. 2059, 2022. (JCR: 3.58, Q2)

4.1 Introdução

A estratégia para criação de amostras privadas para estudo do disco óptico foi aplicada em 414 pacientes maiores de 40 anos no serviço de oftalmologia da UBS Walter Elias, na cidade de São Paulo entre outubro 2018 e março 2020, após aprovação consentida do paciente. A Tabela 8 exemplifica as características clínicas que constam na nossa amostra privada.

Tabela 8 Exemplo características clínicas da amostra privada.

Data do exame	10/10/2018			
Nome do paciente	EB			
Data do nascimento	10/05/1963			
Pressão ocular	14		15	
Olho	OD		OE	
Catarata	0	1	2	3
Hipertensão	0		1	
Diabete	0	1	2	
Classificação	g-	gs	g+	

Pressão ocular (mmHg); Olho: OD (olho direito), OE (olho esquerdo);

Catarata (C), 0 (ausente), 1 (incipiente), 2 (total), 3 (pseudofácico ou presença de lente intra ocular);

Hipertensão arterial (H), 0 (ausente), 1 (presente);

Diabete (D), 0 (ausente), 1 (tipo 1), 2 (tipo 2);

class. (classificação): g-(sem evidência de glaucoma), gs (suspeita de glaucoma), g+(evidência de glaucoma); Casos suspeitos: características de glaucoma no disco óptico e dados clínicos, casos positivos: casos suspeitos com histórico pessoal de tratamento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, Brasil - CEP/CCONEP - parecer 3.487.360 e pelo Comitê Ético da Universidade Aberta, Portugal em 04/04/2019. Na consulta oftalmológica foi feito o rastreamento (obrigatório) do glaucoma e após a consulta foram obtidas amostras da cabeça do NO do paciente utilizando uma lente D-Eye acoplada a um iPhone 6S da Apple.

As amostras consistiam em vídeos de 15 s centralizados no disco óptico, obtidos em diferentes incidências para permitir a visualização da periferia da cabeça do NO, sem dilatar a pupila conferindo maior conforto ao paciente e evitando possíveis transtornos visuais temporários, e efeitos colaterais da dilatação. De cada vídeo foram escolhidas as melhores imagens, centralizadas no disco óptico, recortadas a 700 x 700 pixels e armazenadas em arquivos “.jpg” e “.png”.

Cada paciente foi identificado com 8 dígitos numéricos (data/mês/ano) da data da consulta, seguido pelas iniciais do nome e mais oito dígitos (data/mês/ano) do aniversário. Ex.: 02052019MJS24061900 (exame realizado em 02/05/2019 em MJS, data de aniversário em 24/06/1900. A escolha dos dados clínicos foi baseada nos principais fatores de risco para o glaucoma como a idade, pressão intraocular (PIO) em ambos os olhos, antecedentes pessoais e antecedentes familiares de glaucoma. Os dados clínicos relevantes como diabetes (d), hipertensão arterial (h), catarata (c), foram expressos e quantificados em zero (0) = ausente, um (1) = presente. A escavação foi avaliada também por oftalmoscopia direta e por biomicroscopia de fundo com lente de 90 DP para confirmar os resultados das imagens. A classificação foi expressa em negativo(g-), suspeito(gs) e positivo (g+).

Exemplo: 10102018EB10051963OD14OE15g-COH0D0

- *data do exame: 10/10/2018;*
- *iniciais do nome/sobrenome: EB;*
- *data de nascimento: 10/05/1963;*
- *pressão olho direito: 14 mmHg;*
- *pressão olho esquerdo: 15mmHg; sem evidência de glaucoma; ausência de catarata; ausência de hipertensão arterial; ausência de diabete.*

O rastreamento do glaucoma pelo especialista foi possível em 92,50% dos pacientes atendidos, dos quais 74,20% foram rastreados com g- (sem glaucoma), 15,03% com gs (suspeita de glaucoma) e 7,02% com g+ (indícios de glaucoma). Houve perdas de 4,60% decorrentes de problemas relacionados aos pacientes e devido a dificuldades técnicas no posicionamento do smartphone e download das imagens entre o smartphone e a nuvem. Os problemas técnicos e relacionados aos olhos dos pacientes foram

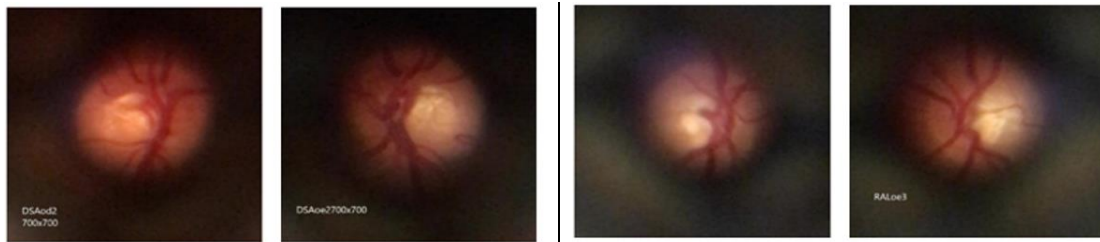
decorrentes da dificuldade em manter o smartphone posicionado no objetivo, resultante dos movimentos involuntários do examinador e do paciente, perda de amostras de imagens em um dos olhos (problemas de *download*), efeito miótico causado pelo flash do smartphone, dificuldade de conseguir um foco da região de interesse, reflexo indesejável da superfície ocular problemas de transmissão e armazenamento das imagens. Os problemas relacionados ao paciente decorreram da presença de olho único, pupilas pequenas, falta de colaboração em manter os olhos posicionados, estrabismo, movimentos oculares involuntários, opacidade de meios e atrofia do globo ocular

As principais vantagens do uso de um smartphone acoplado a uma lente de baixo custo foram: baixo preço, portabilidade, obtenção de imagens sem dilatar a pupila e transmissão das imagens pelo smartphone, diminuição do deslocamento para outros centros de especialidade. Como desvantagens técnicas: limitação da visualização do bordo externo do disco óptico em pupilas pequenas e ação de contração da pupila pelo flash, dificuldade de obter o foco do plano de interesse, falta de colaboração do paciente, opacidade de meios.

4.2 Apresentação de dados clínicos das amostras de estudo

As figuras abaixo contém alguns exemplos do conjunto de amostras privadas classificadas pelo especialista em primeira consulta. A Figura 11 mostra exemplos de imagens de papilas direita e esquerda do mesmo paciente com indícios de glaucoma (g+), observados no primeiro atendimento através do histórico e exames clínicos (como características do disco óptico e pressão intraocular) e histórico informado em primeira consulta. Importante salientar que a classificação realizada em primeira consulta pelo especialista não foi confirmada em consultas subsequentes porque, na maioria dos casos, não houve retorno do paciente com exames subsidiários solicitados (dificuldade de agendamento?). A Figura 12 mostra exemplos de papilas direita e esquerda em 3 pacientes classificados com suspeita de glaucoma (gs). A suspeita de glaucoma foi observada por dados da anamnese, características do disco óptico e pressão intraocular exemplificada na legenda abaixo de cada imagem. A Figura 13 mostra exemplos de papilas direita e esquerda em 3 pacientes classificados com papila normal (g-). A

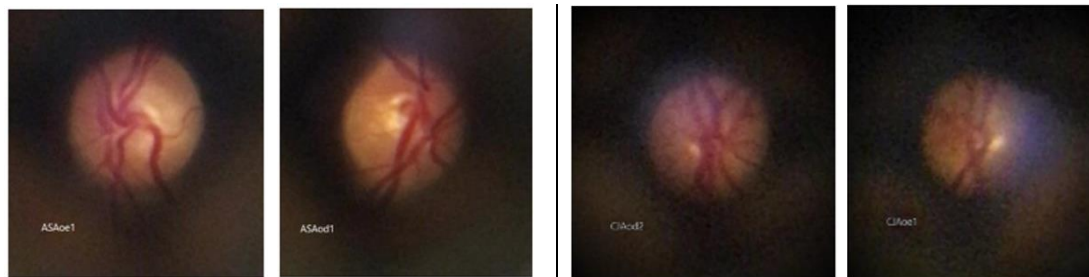
suspeita de glaucoma foi observada por dados da anamnese, características do disco óptico e pressão intraocular exemplificada na legenda abaixo de cada imagem.



Paciente 1

Paciente 2

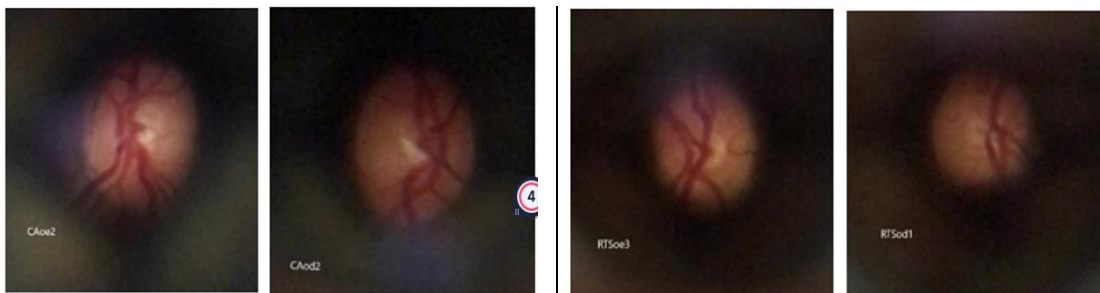
Figura 11 Exemplos de papilas com características glaucomatosas (g+) em tratamento clínico ou cirúrgico e/ou confirmação diagnóstica através de exames subsidiários. Paciente 1: escavação assimétrica, eixo vertical aumentado a esquerda, em tratamento clínico e pressão ocular 12 e 13 mmHg. Paciente 2: escavação assimétrica, maior a esquerda, (ISNT OE) e pressão ocular 10 mmHg.



Paciente 3

Paciente 4

Figura 12 Exemplos de papilas em pacientes com suspeita de glaucoma (gs). Paciente 3: 50 anos, mãe em tratamento do glaucoma, pressão ocular de 12 e 21 mmHg, escavação simétrica sem características de glaucoma. Paciente 4: 62 anos, sem história familiar de glaucoma, papilas sem características de glaucoma, pressão ocular 22 e 24 mmHg.



Paciente 5

Paciente 6

Figura 13 Fotografias de papila de pacientes sem evidências de glaucoma (g-) Paciente 5: 59 anos, escavação sem características de glaucoma, pressão ocular de 12 mmHg ambos os olhos. Paciente 6: 67 anos, sem histórico familiar, sem características de glaucoma, pressão ocular 12 e 13 mmHg (olhos direito e esquerdo).

A classificação em grupos positivo (g+), suspeito (gs) e negativo (g-) foi possível através do histórico clínico, do exame oftalmológico e pela observação direta do disco óptico

permitiu o registro das imagens gravadas. Em muitos casos, a baixa qualidade das fotografias decorrente de opacidade de meios como a catarata, pupilas pequenas. A ação miótica do flash do smartphone provocaram ruídos que dificultam a visualização adequada das amostras.

4.3 Anotação manual do disco e copo óptico

A marcação manual dos limites do disco e do copo óptico foi realizada pelo especialista com auxílio do software *sensarea*. O vídeo de 15s foi aberto no software, escolhida a melhor fotografia considerando a nitidez, imagens com reflexos de flashes e apresentação de todos os bordos do disco óptico sem sombras ou cortes. Na maioria das imagens o disco óptico coincidia com a abertura pupilar, no entanto, as estruturas adjacentes da câmara anterior (íris) e da face anterior do olho (esclera e fenda palpebral) apareciam desfocadas como pode ser visto nas figuras abaixo.

O foco central da imagem estava no disco óptico. No momento da obtenção das imagens era definido o limite entre o bordo externo do disco óptico e a retina. A fenda pupilar limitou a visão da área peripapilar. O disco óptico foi identificado pela coloração alaranjada (diferente do parênquima da retina), tonalidades de cores e deflexão de vasos (Figura 14). A seguir foram ajustados manualmente os limites do disco óptico (Figura 15) e do copo óptico (Figura 16). A área da camada de fibras entre os limites externos do disco e do copo foi gravada em cores diversas (Figura 16). O projeto salvo em formatos “.saa” “.pmg” e “.xml” (Figura 17) e agrupados no arquivo junto com as características clínicas em cada um dos olhos de cada paciente.

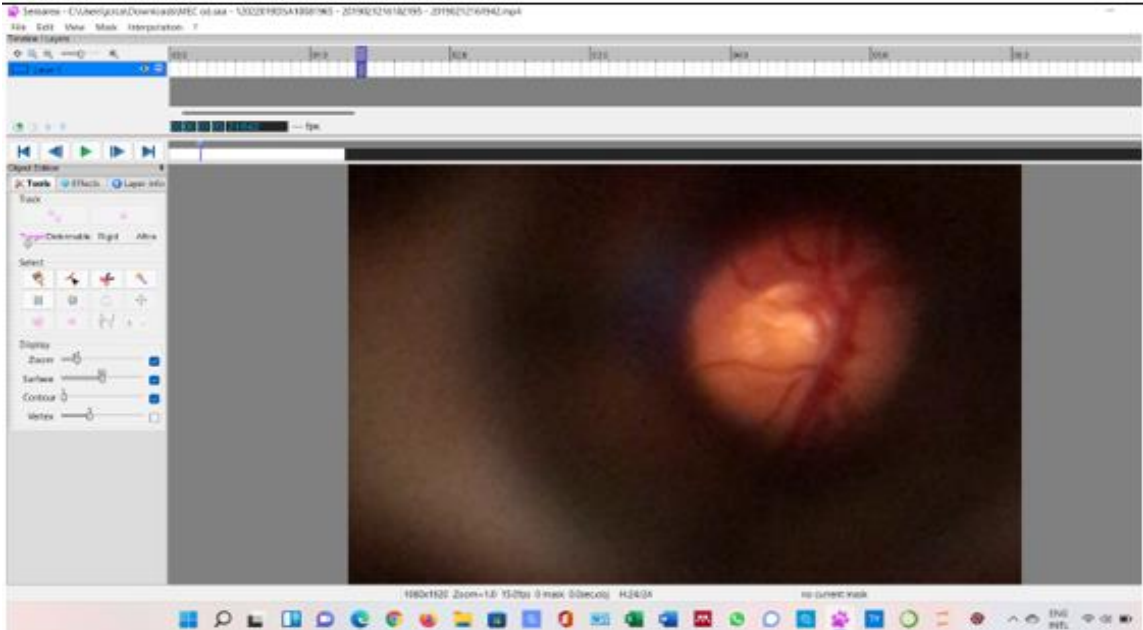


Figura 14 Localização do disco óptico direito em uma das fotos obtidas do vídeo de 15 segundos

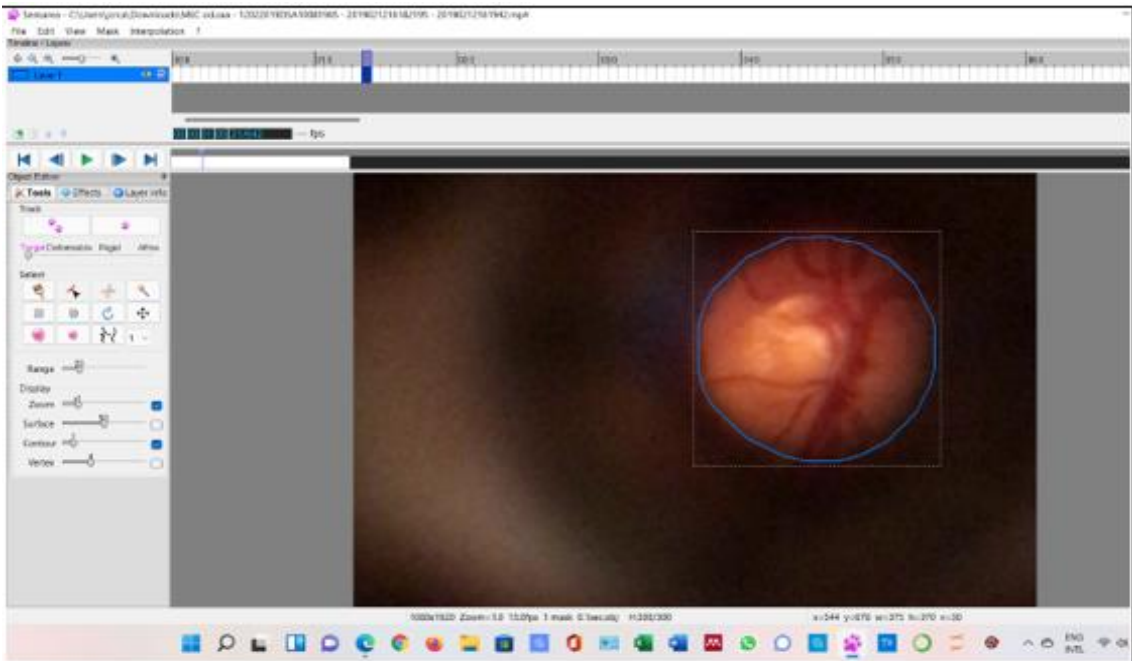


Figura 15 Demarcação manual dos limites da disco óptico direito em azul.

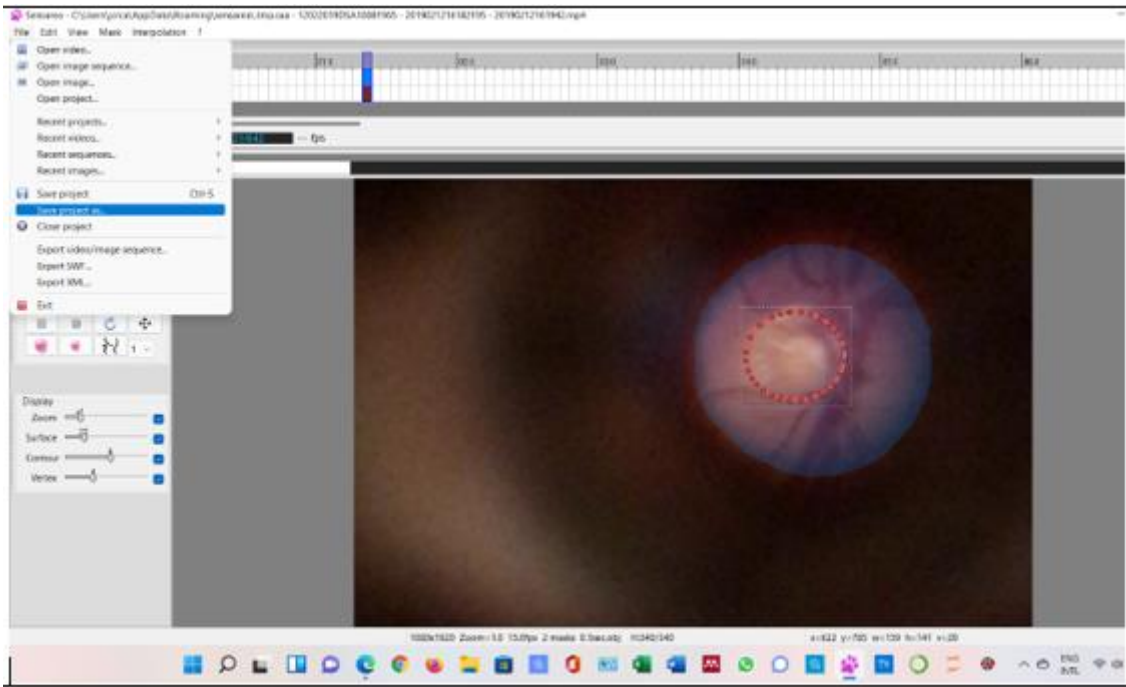


Figura 16 Demarcação do disco óptico em azul, do copo óptico em vermelho, e a região da camada de fibras em azul.

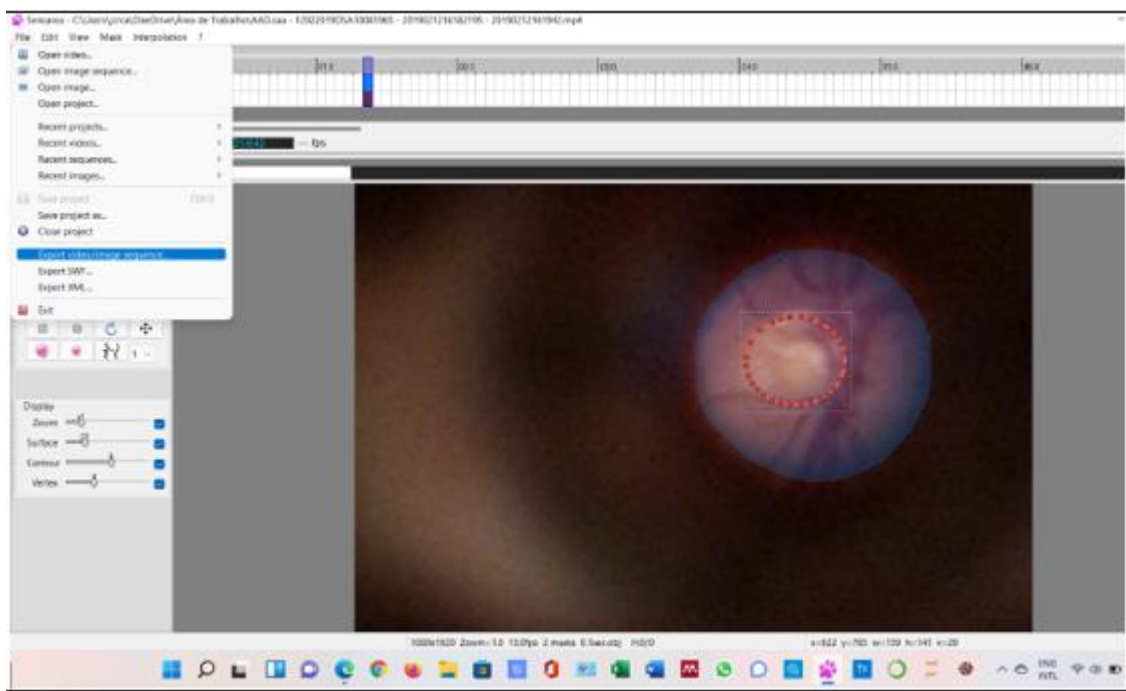


Figura 17 As segmentações foram gravadas nos formatos “. saa”, “.pmg” e “.xml”.

Verificamos que em certas imagens houve dificuldade para traçar limites principalmente na escavação pela emergência vascular e baixa diferença de cores entre a escavação e o bordo da camada neural. As principais dificuldades encontradas para delimitar o disco e a escavação serão detalhadas abaixo.

4.3.1 Principais dificuldades para segmentação manual das imagens

Dentre as principais dificuldades encontradas na segmentação manual das imagens destacamos:

- a baixa qualidade de imagem,
- os ruídos decorrentes de fenômenos refrativos originados nos diferentes meios oculares,
- pupilas pequenas,
- inserção oblíqua do disco óptico,
- o ângulo de obtenção da fotografia decorrente aos movimentos oculares,
- delimitação da atrofia peridiscal,
- falta de colaboração do paciente.

Foram descartadas as imagens com problemas técnicos e que impossibilitaram a segmentação.

4.4 Aplicação do DL em amostras de estudo

A seguir será apresentada a aplicação de dois modelos DL para segmentação automática das amostras privadas (de menor qualidade).

O estudo de (Zengin et al. 2020) apresentou um modelo para segmentação automática em 26 vídeos do conjunto de amostras privadas através de dois modelos baseados na CNN treinados, um com R-CNN para detectar a área visível da retina e que apresentou 96% dos dados corretamente detectados com MAE de 39 pixels e U-NET para classificação da imagem atingindo DICE 0,7547. (Neto, Camera, et al. 2022) avaliou a contribuição dos métodos de classes simples e múltiplas para o rastreamento do glaucoma utilizando 3 tipos de CDR. A arquitetura U-NET foi treinada utilizando modelos de aprendizado (Inception V3 e Inception ResNetV2) para segmentar o disco e o copo óptico e fazer a previsão do glaucoma baseado em diferentes indicadores de CDR. Os modelos foram treinados e avaliados em imagens de bases de dados públicas (REFUGE, RIM-ONE r3 e DRIHT-GS). A segmentação do disco e do copo óptico atingiram DICE acima de 0,80, especificidade de 0,70, F1-Score em torno de 0,70, AUC acima de 0,85. Concluíram que os métodos de segmentação mostraram desempenho adequado para o

uso em triagens práticas do glaucoma. Maiores detalhes serão apresentados no Capítulo VI.

4.5 Metodologia baseada em mosaico

Outras metodologias foram testadas em imagens para demonstrar o uso de DL para maximizar a usabilidade do conjunto de amostras privadas através da detecção de imagens disco óptico no conjunto de amostras de estudo. O DL nem sempre é a solução ideal de um problema, sendo testados outros procedimentos mais rápidos e computacionalmente menos dispendiosos. Dessa forma, dois métodos foram implementados: uma abordagem clássica de programação e outra com o detector de objetos de última geração atual, a rede YOLOv4.

Para avaliar as imagens da amostra privada foi utilizada uma metodologia baseada em mosaico. Este método pode ser dividido em duas etapas: registro de imagem e mistura de imagem. O registro de imagem corresponde as semelhanças de múltiplas imagens no mesmo referencial. O DL foi usado nesta etapa de mosaico em vez de abordagens clássicas, uma vez que, a partir da literatura, melhores resultados eram esperados em imagens com menos pontos-chave, como imagens médicas. Além disso, a rede GLAMpoints (a rede escolhida) utiliza aprendizado não supervisionado, que pode representar uma vantagem em dados contidos nas amostras privadas, cujas imagens não estão preparadas para mosaico. Para a mistura de imagem, o segundo passo de mosaico foi usado o método baseado em penas, que cria uma máscara ponderada para mesclá-los em cada imagem. Os detalhes da metodologia serão explicados no Capítulo VII.

4.6 Nota Conclusiva

O capítulo descreve a obtenção de um conjunto de amostras privadas em pacientes acima de 40 anos entre os anos de 2018 e 2020 na cidade de São Paulo, que procuraram espontaneamente o serviço de oftalmologia e concordaram em participar do banco de amostragem. As imagens obtidas por vídeos da cabeça do NO em cada um dos olhos com duração de 15 segundos por um smartphone Apple 6S acoplado a uma lente D-Eye. Em cada vídeo foram escolhidas imagens mais representativas, que foram segmentadas manualmente pelo especialista e associados aos dados clínicos do paciente. O conjunto de amostras privadas foi analisado através de outras metodologias DL e mosaico, que serão melhor detalhadas nos Capítulos VI e VII.

CAPÍTULO V - Bases de dados públicas – Visão crítica

Neste capítulo serão detalhadas algumas características dos bancos de dados públicos padrão ouro e será feita uma visão crítica de acordo com alguns conceitos da prática médica.

O conteúdo deste capítulo foi baseada no seguinte trabalho:

- **José Camara, Roberto Rezende, Ivan Miguel Pires, António Cunha, Retinal Glaucoma Public Data Sets: What do we have and what is missing?, Journal of Clinical Medicine, 2022. (JCR: 5.0, Q2)**

5.1 Introdução

Os bancos de dados públicos para o estudo do glaucoma contêm imagens coloridas da retina com destaque ao disco óptico e se destinam a pesquisa e padronização das metodologias automatizadas como as que utilizam técnicas de aprendizado profundo. Estas técnicas vêm se destacando na solução de problemas complexos em imagens médicas, em particular no rastreamento automatizado da doença glaucomatosa.

O desenvolvimento de técnicas DL vem demonstrando efetividade para o rastreamento do glaucoma em larga escala na população e a eliminação de eventuais dúvidas diagnósticas entre os especialistas e beneficiam o tratamento precoce, retardando a instalação da cegueira.

As diferenças nas características das imagens das bases de dados públicas, aliado a falta de apresentação simultânea dos dois olhos, dificultam a utilização conjunta destes dados que podem gerar resultados falsos positivos na população. Além disso, o pequeno número de dados, a falta de segmentação do disco óptico e do copo ópticos, de dados clínicos e exames subsidiários na classificação dos grupos com e sem glaucoma podem produzir falsas interpretações dos algoritmos.

Este capítulo oferece uma visão geral da estrutura dos bancos de dados públicos utilizados no rastreamento automatizado do disco óptico glaucomatoso e serão acrescentadas informações relevantes do ponto de vista médico. Para isso foi utilizada uma metodologia baseada na análise das características e forma como as *fotografias coloridas de fundo* (CFPs) mostradas nos bancos de dados públicos consideradas padrão ouro através das 1) características e apresentação do conjunto de fotografias coloridas

de fundo e 2) elementos diagnósticos em que se baseou a classificação dos grupos com e sem glaucoma.

5.2 Fundamentos dos bancos de dados públicos

Algumas características dos bancos de dados públicos padrão ouro foram apresentadas no Capítulo III. São compostos por imagens com segmentações do disco e da escavação feitas por especialistas e divisão entre grupos de treinamento e teste, servindo como referência para uso em arquiteturas aprendizado profundo. Porém, os dados oferecidos não são intercambiáveis. A qualidade e apresentação de imagens são heterogêneas, além disso, os bancos de dados utilizam diferentes critérios para classificação binária com e sem glaucoma, não oferecem fotos simultâneas dos dois olhos e não contém elementos para o diagnóstico precoce.

5.3 Apresentação dos bancos de dados públicos usados para estudo da retina

As bases de imagens públicas disponíveis na internet contêm imagens usadas para estudo, padronização e pesquisa oftalmológica utilizando arquiteturas DL. As bases agregam informações obtidas através do processamento manual das imagens pelos especialistas, podem ser analisadas por algoritmos de computador e permitem a comparação do desempenho de diferentes algoritmos analisando a mesma imagem fundo. Incluem, por exemplo, a detecção de retinopatia diabética (DR) e edema macular diabético (DME) em fotografias de fundo (Gulshan et al. 2016); segmentação dos pulmões (Middleton e Damper 2004), cérebro (Pereira et al. 2016), mitose celular (Cireşan et al. 2013); e previsão de desenvolvimento e progressão da miopia (Lin et al. 2018). No campo da oftalmologia, as bases de fotografias foram desenhadas inicialmente para o uso como um banco de dados de imagens de referência para segmentar o disco óptico, nos últimos anos tem sido mais utilizadas para orientar o treinamento e testes em modelos de aprendizado profundo (Fumero Batista et al. 2020). As imagens são obtidas em condições múltiplas, com diferentes câmeras, em vários grupos de pacientes, com objetivos definidos por especialistas. Há dificuldade do uso comum dos dados e metodologias entre as várias bases. Assim, como é desejável que as

estradas de ferro mantenham trilhos com bitola homogênea para evitar as trocas frequentes das composições, os bancos de dados públicos deveriam seguir algumas regras para melhorar a intercambialidade de dados e metodologias exigidos, permitindo atualizações de fotografias coloridas (e aumento de dados), parâmetros de classificação de grupos glaucoma/não glaucoma confirmada por dados clínicos e exames subsidiários permitindo maior reprodutibilidade dos resultados, representação de cada paciente através de fotografias coloridas de ambos os olhos por se tratar de imagens não sobreponíveis e centralização das imagens da retina em estruturas pré-estabelecidas. No trabalho muito recente sobre o “*Retinal Fundus Glaucoma Challenge*”(REFUGE) (Orlando et al. 2020), um passo muito importante foi dado nesta direção, sugerindo certos critérios que podem ser usados para comparar esses métodos utilizados para classificar o glaucoma e segmentar o disco e copo: 1. Disponibilidade de conjuntos de imagens acessíveis ao público, rotulado por vários especialistas, com dados suficientes para uso em DL; 2. Separação clara entre conjuntos de treinamento e de testes possibilitando a comparação de resultados, como observado em (Trucco et al. 2013); 3. Presença de diversidade no conjunto de imagens por vários dispositivos, diferentes etnias, obtidas de diferentes iluminações e contrastes, ruídos e outras condições; 4. Inclusão de diagnóstico preliminar com base em segmentações manuais de referência do disco e o copo; 5. Fornecer resultados a partir da aplicação de metodologias homogêneas.

Atualmente estão em desenvolvimento novos desafios, como “Desafio de Inteligência Artificial para Triagem de Glaucoma” *RObust (AIROGS)* a ser realizado para o desenvolvimento de soluções para o rastreamento de glaucoma a partir de fotografias coloridas de fundo, mas o estudo ainda não detalha os protocolos que serão seguidos. (Kondo, Kasai, e Hirasawa 2022)

As imagens dos bancos de dados que se destinam ao estudo do glaucoma são em geral centralizadas em pontos anatômicos de interesse no estudo da retina. Muitas imagens dos bancos de dados contêm segmentações dos limites do disco óptico e da escavação feitas manualmente por um ou mais especialistas a partir de tonalidades de cores, diferenças de intensidade e estruturas anatômicas (vasos) que servem como base de classificação de grupos glaucoma/não glaucoma.

A Tabela 9 compara características entre banco de dados públicos padrão ouro (RIM-ONE DL, DRIONS-DB, DRISHTI-GS1) com outros disponíveis na internet e como vemos, entre os bancos de dados disponíveis na internet, apenas as bases padrão ouro contém segmentação da escavação e disco óptico, agrupamentos de treinamento e teste para uso em arquiteturas DL e classificação de grupos de imagem com e sem glaucoma. A tabela mostra também que os bancos de dados públicos contém um número limitado de dados que contemplam apenas uma pequena variabilidade anatômica existente na população. Observamos que os bancos de dados contém poucos conjuntos de dados públicos que forneçam segmentação do disco óptico e da escavação e diagnósticos clínicos simultaneamente.

Como vimos no Capítulo III, há poucos conjuntos públicos de imagens de fundo do olho preparados para avaliar o glaucoma através de metodologias de classificação ou segmentação do disco óptico e copo. A base ORIGA (Zhang et al. 2010) deixou de ser pública em algum tempo atrás. A base de dados Esperanza citada por (Gómez-Valverde et al. 2019) com 113 imagens com glaucoma e 1333 imagens de papilas normais não estava disponibilizada publicamente quando foi efetuada esta tese. Alguns conjuntos foram classificados manualmente com base em seu visual, sem informações clínicas adicionais e algumas foram classificadas com base em dados clínicos.

Tabela 9 Comparação entre banco de dados públicos padrão ouro (RIM-ONE DL, DRIONS-DB, DRISHTI-GS1) com outros disponíveis na internet. Adaptado de (ORLANDO et al., 2020).

	Num. Imagens			Marcações no ground truth			Diferentes câmeras	Divisão treino/teste	Base diagnóstica	Estrutura de avaliação
	g+	g-	Total	Glaucoma	Segmentação disco/escavação	Localização da fóvea?				
ARIA	0	143	143	N	S/N	S	N	N	?	N
DRIONS-DB	-	-	110	N	S/N	N	?	N	N/A	N
DRISHTI-GS1	70	31	101	S	S/N	N	N	S	imagens	N
DR HAGIS	10	29	39	S	N/N	N	S	N	clínica	N
IDRiD	0	516	516	N	S/N	S	N	S	?	S
HRF	15	30	45	S	N/N	N	N	N	clínica	N
LES-AV	11	11	22	S	N/N	N	N	N	clínica	N
ONHSD	-	-	99	N	S/N	N	N	N	N/A	N
ORIGA	168	482	650	S	S/N	N	?	N	?	N
RIM-ONE DL	172	313	485	S	S/N	N	S	S	imagens	N
RIGA	-	-	750	N	S/N	N	S	N	?	N
REFUGE	120	1080	1200	S	S/N	S	S	S	clínica	S

Legenda: g+ glaucoma, g- normais, N/A “não aplicável”, (?) faltam informações.

Grandes discrepâncias nos protocolos de avaliação foram observadas entre as bases de dados. Essas diferenças (resumidas na Tabela 11), estão, em sua maioria, relacionados a dois aspectos-chave: (i) os conjuntos de dados utilizados para treinamento/avaliação e (ii) as métricas de avaliação (Orlando et al. 2020).

Os bancos de dados ONHSD (Lowell et al. 2004) e DRIONS-DB (Carmona et al. 2008) incluem apenas segmentações do disco óptico (OD), e não apresentam rótulos de glaucoma. ARIA (Zheng, Hijazi, e Coenen 2012) fornece segmentações do disco óptico (OD) e incorpora segmentações de vasos e anotações do centro fóvea. No entanto, as imagens correspondem a indivíduos normais e pacientes com retinopatia diabética (DR) e AMD, e sem segmentações da escavação (OC). DR HAGIS (Holm et al. 2017), HRF (Odstrcilik et al. 2013) e LES-AV (Orlando et al. 2018), incluem rótulos de diagnósticos confiáveis e segmentações de vasos, mas não segmentação do disco/escavação (OD/OC). Além disso, seu tamanho é relativamente pequeno (39, 45 e 22 imagens,

respectivamente). RIGA (Almazroa et al. 2018) é um banco de dados recente que contém 750 imagens de fundo com segmentações OD/OC, mas sem classificação de glaucoma.

Como veremos a seguir, o RIM-ONE nas versões v1,v2 e v3 inclui fotografias coloridas (CFPs) cortadas em torno do disco óptico (DO) e inclui apenas segmentações feitas por dois especialistas (Fumero Batista et al. 2020). Apenas DRISHTI-GS (Sivaswamy et al. 2015) e ORIGA (Zhang et al. 2010) incluem tanto conjuntos de classificação de glaucoma quanto segmentações OD/OC. Os rótulos diagnósticos em DRISHTI-GS, no entanto, foram atribuídos exclusivamente com base nas imagens (Sivaswamy et al., 2015) e DRISHT-GS1 considera uma característica do disco óptico, a presença do entalhe na camada neural ou “notch”. ORIGA, por outro lado, não está mais disponível publicamente.

5.4 Recomendações para o uso dos bancos de dados públicos

Nesta secção serão formuladas algumas recomendações para aplicação dos bancos de dados, baseada nas suas características.

5.4.1 Porque escolher conjunto de bases de dados com segmentações e partições pré-definidas.

Como vimos acima a classificação automatizada do glaucoma diretamente pelas arquiteturas DL e por semelhança de imagem ou com uso de arquiteturas pré-treinadas necessitam de um grande banco de dados para o aprendizado das redes com grande gasto computacional, que representa um gargalo no uso das arquiteturas DL, além disso, a falta de partições pré-definidas em conjuntos de treinamento e teste induz uma aplicação prática caótica dos dados e afeta a comparação direta do desempenho dos métodos existentes como discutido por (Trucco et al. 2013), dificultando a conclusão de quais características são mais apropriadas para resolver cada tarefa.

5.4.2 Porque utilizar apenas imagens (sem dados clínicos) nas arquiteturas DL pode ser problemático.

Surpreendentemente, na maioria dos bancos de dados existentes não há informações sobre a fonte utilizada na classificação diagnóstica, fato que pode ser problemático, pois pode causar viés nos métodos automatizados e reproduzir práticas de rotulagem erradas (Orlando et al. 2020). Pelo contrário, os rótulos clínicos podem ajudar

algoritmos a aprender e descobrir outras manifestações suplementares da doença que ainda são desconhecidas ou que são muito difíceis para distinguir a olho nu, além do que um conjunto os dados clínicos pode ser auxiliar diagnóstico (em casos suspeitos e precoces) e trazem uma solução mais próxima do real.

5.4.3 Porque a quantidade e a diversidade de imagens é um aspecto importante.

Os bancos de dados existentes raramente incluem imagens obtidas em diferentes dispositivos de aquisição, etnias ou apresentação desafiando cenários relacionados ao glaucoma, o que pode interferir no treinamento das redes DL e resultar dados isolados e não representativos. As tentativas de resolver este problema utilizando combinações de diferentes conjuntos de dados foi proposta por (Cerentinia et al. 2018) ; (Pal, Moorthy, e Shahina 2018), mas os resultados poderiam sofrer desvios e influenciar as avaliações subsequentes. Incorporar informações de profundidade, por exemplo, por imagens estéreo e resultados de OCT que forneceriam dimensões não só do tamanho da escavação, mas da sua profundidade, garantiria anotações muito mais confiáveis. Por outro lado, fornecendo segmentações obtidas pelo consenso de vários especialistas como no desafio REFUGE poderia aproximar melhor a verdadeira anatomia, reduzindo a variabilidade entre observadores (Orlando et al. 2020).

5.5 Métricas de avaliação

Há falta de um critério uniforme para comparar métodos de aprendizado profundo. As métricas mais utilizadas são curvas características receptoras (ROC), incluindo a área sob a curva (AUC) (Chen, Xu, Wong, et al. 2015); (Fu, Cheng, Xu, Wong, et al. 2018); (Gómez-Valverde et al. 2019); (Li et al. 2018); (Pal et al. 2018). Sensibilidade e especificidade (Chen, Xu, Yan, et al. 2015); (Fu, Cheng, Xu, Wong, et al. 2018); (Gómez-Valverde et al. 2019); (Cerentinia et al. 2018) também são utilizados em diferentes estudos para complementar o AUC ao direcionar os resultados de classificação binária. Acurácia foi relatada em (Cerentinia et al. 2018); (Raghavendra et al. 2018) como outra métrica de avaliação, embora esta métrica possa ser tendenciosa se a proporção de imagens não glaucomatosas for significativamente maior que as glaucomatosas (Orlando et al. 2017).

5.6 Metodologia

A metodologia procurou comparar algumas características dos bancos de dados com padrão ouro: RIM-ONE DL (Fumero Batista et al. 2020), DRISHTI-GS1 (Sivaswamy et al. 2014), (Sivaswamy et al. 2015) e REFUGE (Orlando et al. 2020), considerados de maior interesse para aplicação nas metodologias DL, do ponto de vista da apresentação e das características das fotografias coloridas de fundo e resultados obtidos em cada base.

A Tabela 10 sintetiza algumas características de apresentação destas bases com destaque a apresentação de segmentações do disco e do copo óptico e classificação binária entre glaucoma/não glaucoma realizadas por especialistas e divisão em grupos de treinamento e teste.

Tabela 10 Características dos bancos de dados públicos com padrão ouro.

	Formato	Olhos normais e com glaucoma	Grupo treinamento	Grupo teste	Segmentação		Elementos diagnósticos	Imagens OD e do OE
					DO	Esc		
RIM ONE-DL	.png	313-/172+	195-/116+	118-/56+	(+)	(+)	clínico	não
DRISHTI-GS1*	.png	31-/70+	50	51	(+)	(+)	imagem	não
REFUGE	.jpeg	1080-/120+	360-/40+	400 off line 400 on line	(+)	(+)	clínico	não

*presença ou não de notch é analisado na base DRISHTI-GS1. Olhos normais (-) com glaucoma (+) disco óptico (DO, escavação (esc), segmentação presente (+), ausente (-)

5.6.1 Apresentação e características das fotografias coloridas de fundo

5.6.1.1 RIM-ONE DL

A base *A UNIFIED RETINAL IMAGE DATABASE FOR ASSESSING GLAUCOMA USING APRENDIZADO PROFUNDO* - RIM-ONE DL (Fumero Batista et al. 2020) está disponível no site¹ foi criada em 2020 para otimizar as 3 versões anteriores para uso em

¹ <https://github.com/miag-ull/rim-one-dl>

aprendizado profundo. Baseado nas três versões anteriormente publicadas, foi criada uma versão denominada RIM-ONE DL, otimizado para um contexto de aprendizado profundo em que todas as imagens foram novamente segmentadas de forma manual (disco e escavação). Foi mantida uma imagem de cada olho por paciente e todas as imagens foram recortadas em torno da cabeça do nervo óptico utilizando a mesma proporcionalidade. As imagens foram reclassificadas em glaucoma e não glaucoma de acordo com critérios clínicos (Orlando et al. 2020).

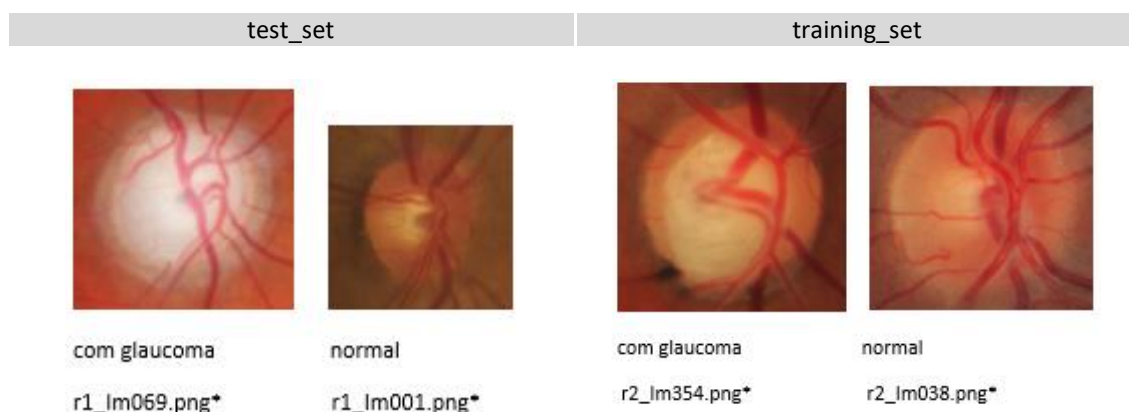
Apresentação das imagens

A base RIM-ONE DL está dividida em dois grandes grupos `partitioned_by_hospital` e `partitioned randomly` subdivididos em grupos `teste_set` e `training_set`. Cada grupo apresenta subgrupos de fotografias coloridas de fundo glaucoma e normal. A Tabela 11 mostra a divisão quantitativa das fotografias coloridas de fundo da base RIM-ONE DL.

Tabela 11 Apresentação das fotografias coloridas de fundo da base RIM-ONE DL.

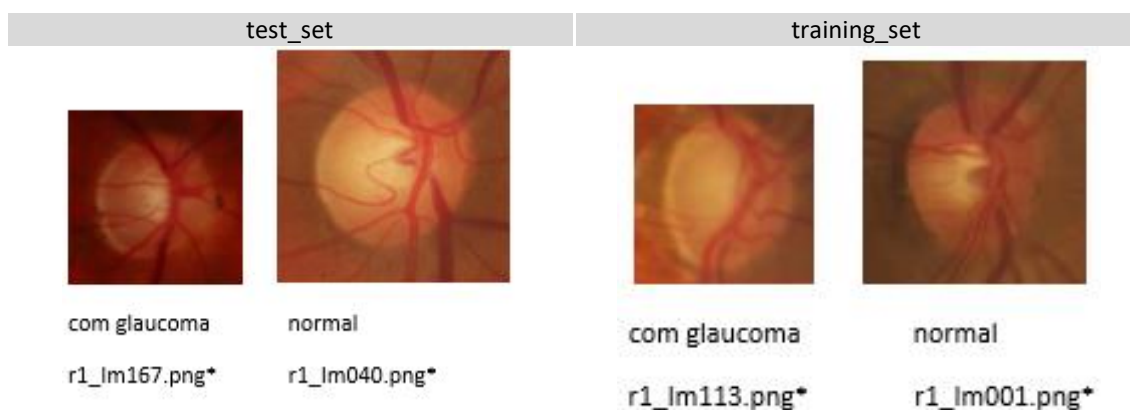
	Teste		Treino	
	Normais	Glaucoma	Normais	Glaucoma
Partição do hospital	118	56	195	116
Partição aleatória	52	94	219	120

As Figura 18 e Figura 19 mostram a apresentação das fotografias coloridas de fundo.



*reduzidas a 20% da imagem original.

Figura 18 Exemplos de fotografias coloridas de fundo do grupo `partitioned_by_hospital`.



*reduzidas a 20% da imagem original

Figura 19 Exemplos de imagens (fotografias coloridas de fundo) do grupo partitioned randomly.

As imagens apresentam magnificação da região de interesse de diversas características do disco óptico. Como mostram as figuras 18 e 19, as fotografias de fundo nos grupos teste e treinamento apresentam imagens heterogêneas em tamanhos, cores, claridade e permitem alguma apenas análise limitada da região peripapilar e dificultam a análise da atrofia setorial das fibras peripapilares, fator importante para o diagnóstico precoce. Além do que, a base RIM-ONE DL apresenta imagens que foram aleatoriamente obtidas entre o olho direito e esquerdo. A classificação dos grupos normal e com glaucoma tanto nos conjuntos teste e treino foi baseada apenas nas segmentações realizadas manualmente por especialistas, não sendo mencionados dados clínicos ou exames subsidiários e não apresenta imagens simétricas dos olhos.

5.6.1.2 DRISHTI-GS1

A base *Retinal Image Dataset for the Assessment of Glaucoma from the Optic Nerve Head Analysis - DRISHT-GS1* apresenta um conjunto de imagens da retina para evolução do disco óptico em olhos normais e glaucomatosos com segmentação manual feita por especialistas que permite medidas da relação do diâmetro e escavação e área do disco óptico (CDR). Apresenta análise do entalhe nos setores superior, inferior, nasal e temporal (notch). O autor alerta sobre a dificuldade para e comparar a atuação de métodos individuais pela falta de um conjunto de bases mais abrangente (Sivaswamy et al. 2014), (Sivaswamy et al. 2015)

Apresentação das imagens

As características foram apresentadas na Tabela 10. Além da divisão em grupo de treinamento e teste, apresenta valores dos limites do disco e escavação e valores de CDR, isto é, razão das medidas escavação/disco. A classificação em fotografias coloridas de fundo com e sem glaucoma foi realizada por quatro especialistas. Um quinto especialista se baseou nas segmentações da cabeça do NO (I/S/N/T/Ausente). A Figura 20 e Figura 21 mostram exemplos de imagens do banco de dados da base Drishti-GS nos grupos teste e treinamento, respectivamente, com imagens centradas no disco óptico, seguida das respectivas máscaras.

Imagens de teste

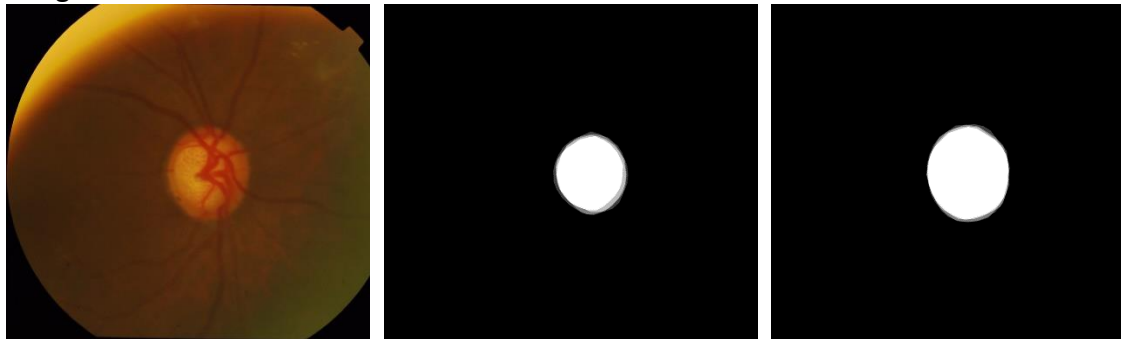


Figura 20 Imagem drishtiGS_001.png a esquerda, máscara da escavação (meio) e do disco óptico (direita).

Imagens de treino

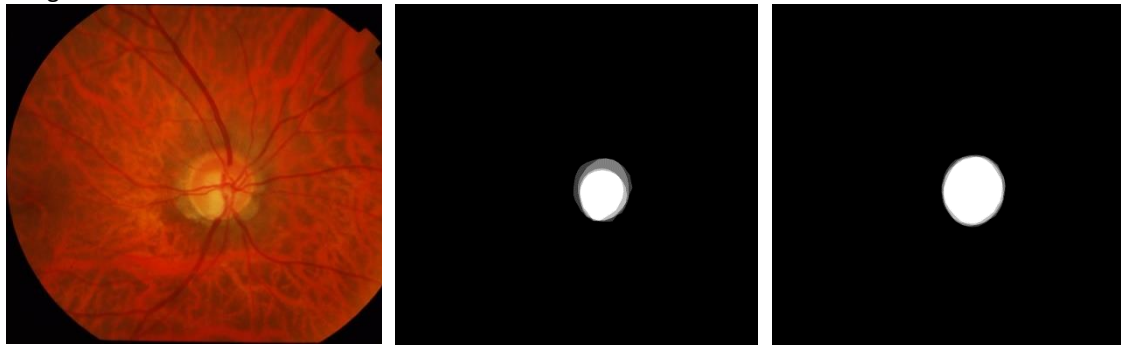


Figura 21 Imagem drishtiGS_016.png com as máscaras da escavação (centro) e do limite do disco (direita).

As medidas utilizadas para a análise quantitativa do método de segmentação foram a) região de segmentação, b) localização dos limites, c) medida estimada do CDR. Foi proposto o *Circle Hough Transform (CHT)* (Kimme, Ballard, e Sklansky 1975) como algoritmo para segmentação inicial do disco óptico. Em relação à base DRISHT-GS, a base

DRISHT-GS1 Inclui segmentação feita por mais 2 especialistas e baseada em 3 estratégias: 1) detecção de gradiente de cores e da transição de pequenos vasos, 2) pressuposição da profundidade da escavação através da visualização de múltiplas imagens 3) pressuposição da profundidade da escavação pela variação de cor (disponível no grupo teste) e em mapas de profundidade visualizados pelo OCT (disponível no grupo treinamento). O autor alerta sobre a dificuldade para e comparar o desempenho de métodos individuais pela falta de um conjunto de bases mais abrangente, classificação baseada em dados clínicos e dividida entre grupo teste e treinamento. (Sivaswamy et al. 2014), (Sivaswamy et al. 2015). Desvantagens: pequeno número de dados e de especialistas. A base DRISHTI-GS1 fornece uma divisão clara entre conjuntos de treinamento/teste e estuda uma característica de “entalhe” ou notch, mas utiliza a classificação de glaucoma com base apenas nas características da imagem sem considerar os dados clínicos e exames subsidiários.

5.6.1.3 REFUGE

A base *Retinal Fundus Glaucoma Challenge* - REFUGE está disponível no site¹. Trata-se de uma competição realizada como parte da oficina de Análise de Imagem Médica Oftálmica (OMIA) apresentada no MICCAI 2018. Foi a primeira iniciativa com o objetivo avaliar métodos automatizados para segmentação OD/OC e classificação de glaucoma a partir de CFPs. Para este fim, o desafio fornecido à comunidade com fotografias de fundo 1200 fotografias de fundo.

Cada imagem no banco de dados do REFUGE inclui uma classificação binária glaucoma / não glaucoma realizada com base na avaliação abrangente dos prontuários dos pacientes, incluindo imagens de fundo de acompanhamento, medições de IOP, imagens de tomografia de coerência óptica e campo visual (VF). Os casos glaucomatosos correspondem a indivíduos com danos glaucomatosos na cabeça do NO e defeitos CV glaucomatosos reprodutíveis, contudo não foram explicitados casos precoces ou com alterações pré-perimétricas e a representação bilateral das papilas direita e esquerda. As imagens estão centradas no polo posterior, entre a mácula e o disco óptico visível,

¹ <https://refuge.grand-challenge.org/>

para permitir a avaliação da cabeça do NO e defeitos potenciais da camada de fibra nervosa da retina (RNFL). A Figura 22, Figura 23 e Figura 24 representam amostragem da base de dados Refuge, reduzidas em 25% do tamanho original

A apresentação da base REFUGE está dividida em três subconjuntos fixos: treinamento, conjuntos de testes offline e online que contêm uma proporção igual de casos glaucomatoso (10%) e não glaucomatoso (90%). Uma vez que treinar DL do zero em um conjunto de treinamento com apenas 400 imagens pode levar a *overfitting*, a maioria dos grupos iniciou as redes convolucionais com pesos pré-treinados da ImageNet, em seguida ajustou usando as fotografias coloridas (CFPs) (Orlando et al. 2020).

A base REFUGE está dividida em grupos teste, treino e validação. Como mostra a Tabela 10. O conjunto teste é composto por 400 imagens do olho esquerdo centralizadas na região papilo macular. Inclui segmentação feita por especialista, classificação baseada em dados clínicos. Desvantagens: não apresenta imagens simétricas, a segmentação foi feita por poucos especialistas.



Figura 22 Exemplifica a imagem T0002.jpg(esquerda) com escavação normal e T0010.jpg (direita) com escavação aumentada, obtidas do grupo teste em escala de 25% do tamanho original.

O conjunto treino está dividido entre 40 fotos do olho esquerdo com glaucoma e 160 sem glaucoma centradas no feixe papilo macular.

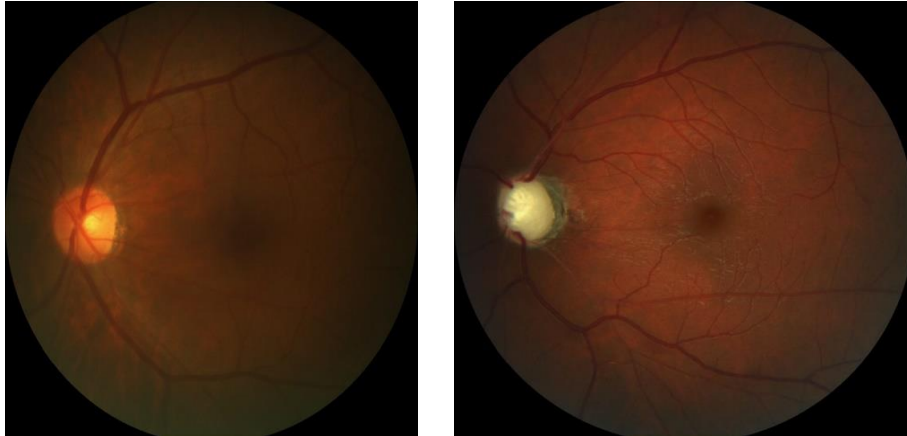


Figura 23 Exemplifica a foto n0002.jpg do grupo sem glaucoma (esquerda) e g0002.jpg do grupo com glaucoma (direita), ambas reduzidas a 25% do tamanho original.

O conjunto validação contém 400 fotografias coloridas do olho esquerdo, também centradas no feixe papilo macular.



Figura 24 Exemplifica a foto V0002.jpg reduzida a 25% do tamanho original.

Atualmente estão em desenvolvimento métodos automatizados para prever mapas de profundidade de fotografias coloridas da retina (CFPs) correlacionando características de imagem de segmentação *ground truth* com classificações obtidas através de outras modalidades como fotografias estereoscópicas. Atualmente há pesquisas envolvendo o desenvolvimento de métodos automatizados para prever mapas de profundidade de CFPs, tentando correlacionar características de imagem com rótulos de *ground truth* obtidos de outras modalidades de imagem como fotografia de fundo estéreo (Shankaranarayana et al. 2019) ou OCT (Thurtell, Kardon, e Garvin 2018). Estas técnicas podem ajudar as propostas de classificação binária glaucoma/não glaucoma mais confiáveis nas bases de dados.

5.6.2 Resultados dos bancos de dados

Segundo (Fumero Batista et al. 2020) a base RIM-ONE foi muito utilizada em tarefas de segmentação, no entanto, desde 2019 houve aumento significativo do número de publicações associadas a problemas no aprendizado profundo, reforçando assim a necessidade de se ter uma versão revisada e atualizada do RIM-ONE para satisfazer essa nova tendência. Quanto as bases DRISHT-GS1 e REFUGE ainda não há informações sobre a sua utilização em publicações.

Observamos que as melhores abordagens para classificação integram técnicas de aprendizado profundo com biomarcadores específicos e bem conhecidos, como mudanças no copo vertical, relação copo-disco (CDR) e defeitos na camada de fibras da retina. No desafio REFUGE as duas equipes mais bem classificadas alcançaram melhores resultados do que dois especialistas em glaucoma, um sinal promissor para o uso de métodos automatizados para identificar suspeitos de glaucoma com imagens de fundo (Orlando et al. 2020). Redes em forma de U inspiradas na U-Net (Ronneberger et al., 2015) foram as soluções prevalentes. A maioria das equipes inicializou as CNNs com pesos pré-treinados da ImageNet e ajustou-os depois usando o CFPs, pois treinar um modelo DL do zero com poucos dados poderia levar ao overfitting. (Orlando et al. 2020) salienta ainda que os métodos mais bem classificados no desafio REFUGE obtiveram resultados de segmentação consistentemente melhores no subconjunto de indivíduos glaucomatosos do que nos casos não glaucomatosos, possivelmente porque tinham as escavações maiores (nos casos mais avançados) geralmente apresentavam interfaces mais claras entre disco e a copo óptico.

5.6.2.1 RIM-ONE DL

A Figura 25 a e b mostra as curvas ROC resultantes de modelos VGG19 e VGG 16 aplicados em redes que utilizaram um conjunto de teste aleatório e um conjunto de teste Madrid e Zaragoza, respectivamente e observamos um comportamento mais homogêneo nas redes que utilizam um conjunto teste aleatório: a) do que nos conjuntos de testes Madrid e Zaragoza. b) cujas imagens eram bastante diferentes das imagens usadas durante o treinamento (Fumero Batista et al. 2020).

Embora uma comparação direta com os resultados do DRISHT-GS1 e desafio REFUGE não seja possível, por apresentarem características diversas da obtenção das fotografias coloridas de fundo, a equipe vencedora do desafio REFUGE (Son et al., 2018) alcançou

um AUC de 0,9885 com sensibilidade de 0,9752 para uma amostra de teste composta por 360 imagens de indivíduos saudáveis e 40 imagens de pacientes com glaucoma.

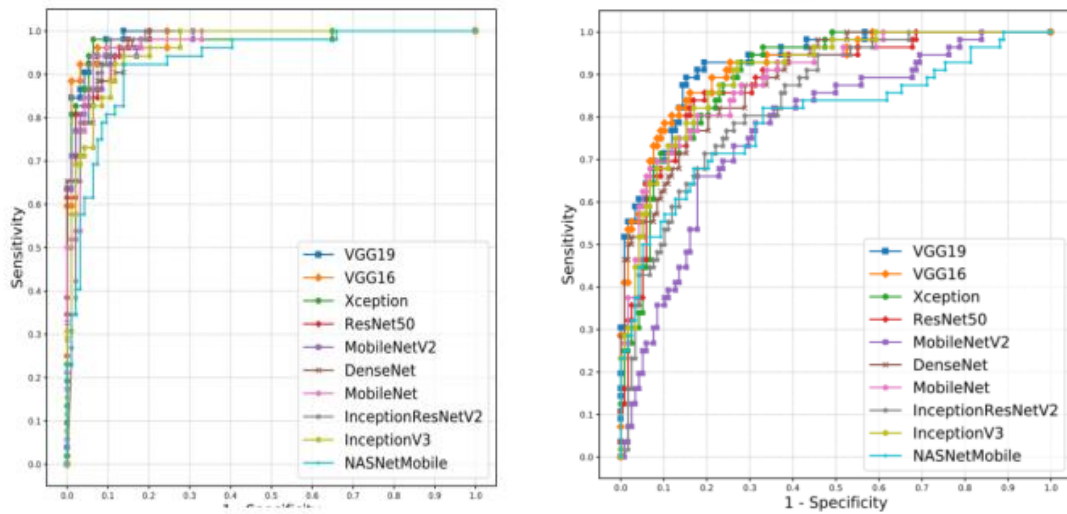


Figura 25 Curvas ROC para modelos DL.

a) Conjunto de teste aleatório.

b) Conjunto de teste Madrid e Zaragoza.

5.6.2.2 DRISHTI-GS1

Os resultados foram baseados na segmentação do disco óptico/escavação, na localização da demarcação realizada pela região computada comparada ao *ground truth*, na estimativa do CDR e no entalhe da borda interna da camada neural (*notch*). A estimativa inicial do limite para segmentação do disco óptico foi baseada num algoritmo de transformação pelo círculo de Hough. A segmentação da escavação foi baseada em 3 métodos: 1) no trajeto dos vasos (finos) utilizando uma imagem monocromática, 2) numa estrutura de movimento para demarcar profundidade/descontinuidade, com resultados falso positivos que ocorrem nas regiões de maior palidez, 3) método de segmentação baseado na variação de cores e a profundidade correspondente no OCT. O método proposto para detecção do “notch” foi baseado na avaliação computacional das alterações de espessura da camada neural contra a opinião dos especialistas. A distribuição da espessura da borda em papilas normais segue a regra ISNT.

A curva ROC para detecção do *notch* no conjunto de treino e teste são apresentados abaixo (Figura 26). Verificamos boa correlação na detecção de notch e segmentação alcançada através dos algoritmos como pelos especialistas.

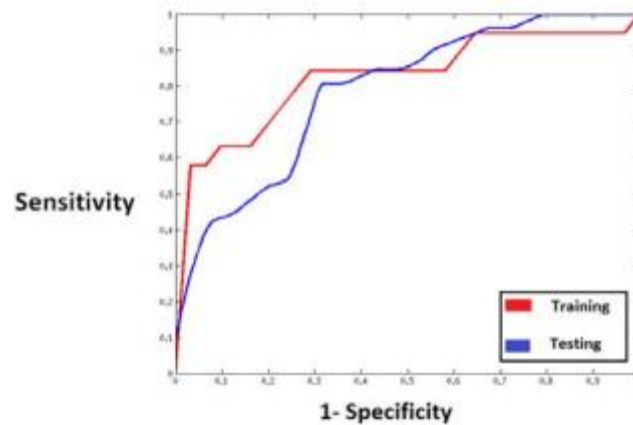


Figura 26 Curva ROC para detecção do “notch” no conjunto de treinamento (Vermelho) e teste (Azul). – retirado de (SIVASWAMY et al., 2015).

5.6.2.3 REFUGE

Dois especialistas em glaucoma que não faziam parte do grupo de especialistas que forneceram as segmentações do ground truth, classificaram visualmente as imagens do conjunto de testes e atribuíram um rótulo glaucomatoso/não glaucomatoso binário a cada um deles. Também foi incluída uma abordagem adicional com base nos valores do vCDR do ground truth como uma probabilidade para classificação de glaucoma. A equipe VRT teve o melhor desempenho de classificação, obtendo resultados significativamente melhores que o vCDR.

O REFUGE contém máscaras OD/OC e posições da fóvea e classificação de diagnóstico clínico padrão ouro, característica que auxilia os métodos de classificação do glaucoma como foi observado recentemente que o treinamento com classificações feitas pelas fotografias coloridas de fundo (CFPs) têm um impacto negativo no desempenho para detectar casos verdadeiramente doentes (Phene et al., 2018).

A avaliação da tarefa de classificação, em termos de AUC e a sensibilidade de referência com 85% de especificidade, foi apresentada na Figura 27.

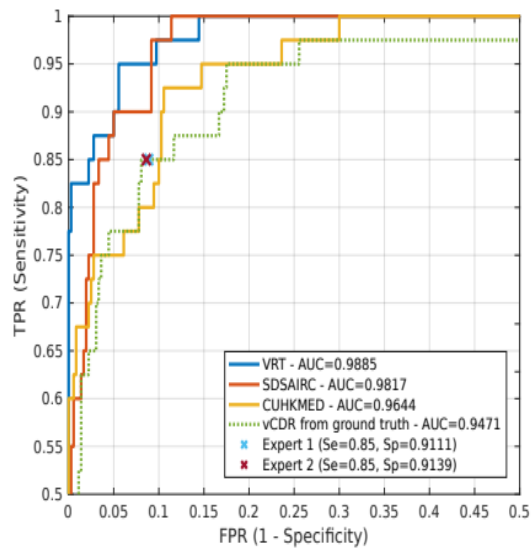


Figura 27 Curvas ROC e valores AUC correspondentes aos três métodos de classificação de glaucoma mais bem classificados (linhas sólidas) e a relação copo-disco vertical (vCDR) (linha pontilhada verde). Cruzes indicam os pontos de operação de dois especialistas retirado de (Orlando et al. 2020)

O AUC mede a qualidade das previsões do modelo, independentemente do limiar de classificação. Apesar de se referirem a classificação entre glaucoma/não glaucoma, os bancos de dados utilizaram diferentes parâmetros dificultando comparação entre os resultados das bases.

A Tabela 12 ilustra o resultado da equipe VRT vencedora do desafio REFUGE com resultados AUC 0.9885 e vCDR 0,9752.

Tabela 12 Resultados de classificação das equipes participantes no conjunto de testes REFUGE. A última linha corresponde aos resultados obtidos utilizando a razão de copo-disco vertical do ground truth (vCDR). Baseado em (Orlando et al. 2020)

Rank	Team	AUC	Reference sensitivity
1	VRT	0.9885	0.9752
2	SDSAIRC	0.9817	0.9760
3	CUHKMED	0.9644	0.9500
4	NKSG	0.9587	0.8917
5	Mammoth	0.9555	0.8918
6	Masker	0.9524	0.8500
7	SMILEDeepDR	0.9508	0.8750
8	BUCT	0.9348	0.8500
9	WinterFell	0.9327	0.9250
10	NightOwl	0.9101	0.9000
11	Cvblab	0.8806	0.7318
12	AIML	0.8458	0.7250
	Ground truth vCDR	0.9471	0.8750

5.7 Discussão

Baseado na apresentação e resultados, deixamos algumas recomendações para melhorar as bases de dados públicas, na tentativa de convergir caminhos entre a realidade da anátomo fisiologia humana e a representatividade do conjunto de fotografias coloridas de fundo que as compõe. Serão discutidas também as principais vantagens e desvantagens do uso das bases padrão ouro (Tabela 13), as limitações dos bancos de dados públicos, e as implicações clínicas dos resultados.

As bases *RIMONE-DL* (FUMERO BATISTA *et al.*, 2020), *DRISHTI-GS* (Sivaswamy *et al.* 2014), *REFUGE* (Orlando *et al.* 2020) se mostraram mais úteis para o estudo automatizado do disco óptico pelas inclusão das seguintes características: classificação entre olhos normais e com glaucoma, segmentação do disco e copo óptico e diferenciação de grupos de teste e treinamento. A base *DRISHTI-GS* contém imagens com a disco óptico centralizada e periferia de cerca de 30 graus em torno do disco óptico e permite visualizar as características da escavação bem como defeitos setoriais nas camadas de fibras, elemento a ser considerado na classificação precoce. A base *REFUGE* inclui grupos de olhos normais e com glaucoma pré-classificados com base na avaliação de registros clínicos dos pacientes (que não constam na apresentação), incluindo imagens de fundo, medições de pressão ocular, imagens de tomografia de coerência óptica e campo visual, sendo que as imagens de olhos com glaucoma correspondem a pacientes com danos glaucomatosos reprodutíveis. Apenas o *REFUGE* e o *RIM-ONE DL* atendem os requisitos adicionais de oferta de imagens de diferentes câmeras, bem como uma divisão clara dos dados de treinamento e teste (Orlando *et al.* 2020). Apenas base *REFUGE* foi classificada com base em registros clínicos ou exames subsidiários.

A sinopse das principais vantagens e desvantagens dos bancos de dados públicos padrão ouro usadas no glaucoma são mostradas na tabela abaixo.

Tabela 13 Principais vantagens e desvantagens dos bancos de dados padrão ouro.

	Vantagens	Desvantagens
RIM-ONE DL	- Segmentação por 5 especialistas - Classificada a partir de dados clínicos. - Divisão em grupos de teste/treinamento.	- Não apresenta imagens simétricas entre os dois olhos. - Imagem recortada em torno do disco óptico. - Sem dados clínicos e exames correspondentes a cada banco de dados.
DRISHTI-GS1	-Segmentação por 5 especialistas - Classificação baseada em achados clínicos notch, CDR e exames. -Dividida entre grupo treinamento e teste	- Não apresenta imagens simétricas entre os dois olhos. - Pequeno número de dados e de especialistas. - Classificação entre glaucoma/não glaucoma baseada em análise de característica de imagem - Sem dados clínicos e exames correspondentes a cada banco de dados.
REFUGE	-Maior número de imagens. -Inclui segmentação feita por especialistas. -Classificação baseada em dados clínicos -Dividida entre grupo treinamento e teste	-Amostragem circunscrita a uma população específica. - Não apresenta imagens simétricas entre os dois olhos. - Imagem não centrada no disco óptico. - Sem acesso aos dados clínicos do paciente com prejuízo ao acesso de outras comorbidades.

Como analisado em (Trucco et al. 2013), a falta de partições pré-definidas em conjuntos de treinamento e teste induz uma aplicação prática caótica dos dados existentes afeta a comparação direta do desempenho dos métodos existentes dificultando a conclusão quais características serão mais apropriadas para resolver cada tarefa.

5.7.1 Recomendações para melhorar as bases de dados

As recomendações para melhorar os bancos de dados sugerem um conjunto de protocolos para evitar possíveis erros e tornar o treinamento das redes DL mais próximo da realidade.

1. Atualização constante de dados para englobar as diversidades anatômicas normais e patológicas do fundo de olho.
2. Um banco de dados mais representativo que deve incluir: diversidade de etnias, comorbidades, gêneros e idades diversas, fotografias comparativas de ambos os olhos, fotografias coloridas (CFPs) com qualidades variadas.
3. Manter um percentual de casos de glaucoma semelhante ao esperado num cenário de triagem populacional que é estimado entre 1% a 2% na população de

forma geral, chegando a 6% a 7% após os 70 anos de idade (de Oftalmologia 2019).

4. Agregar o OCT na segmentação através de CFPs para observar se a complementaridade tridimensional da imagem do disco óptico poderá alterar a classificação do disco óptico.
5. Considerar a referência a membrana de Bruch, como a melhor delimitação anatômica do disco óptico (OD), como referência para medir a quantidade de fibras nervosas da retina (BMO-MRW) (Reis et al., 2012).
6. Disponibilizar protocolos de análise dos prontuários utilizados como base para classificação binária glaucoma/não glaucoma para permitir abordagem de outras comorbidades que porventura possam acompanhar o glaucoma.
7. Reagrupar grupos de treinamento/teste com base em classificações revistas das bases de dados para aumentar a precisão das respostas pelas redes DL através de imagens.
8. Capacitar as bases de dados através do reagrupamento da classificação binária (normal/glaucoma) através de dados clínicos, exames subsidiários, campo visual e OCT para que abordem alterações pré perimétricas com vantagens aos diagnósticos precoces.
9. Considerar a inclusão de amostras de NO direito e esquerdo nas bases de dados para comparação e complementação de informações, já que as imagens do disco óptico direita e esquerda não se sobrepõe. Imagem da cabeça do NO de um só olho poderia influenciar negativamente a classificação pelas redes neurais. O uso de protocolos mais próximos do mundo clínico real pode potencializar melhores resultados.

5.7.2 Limitação dos bancos de dados públicos.

As limitações dos bancos de dados são:

- A pigmentação da imagem da retina pode sofrer algumas modificações nas diferentes etnias e influenciar o desempenho de outros.

- O percentual de casos de glaucoma no banco de dados do REFUGE, DRIHST-GS1 e do RIM-ONE é maior do que o esperado para ser encontrado em um cenário de triagem.
- Inclusão apenas de CFPs com alta qualidade, dificulta a aplicabilidade dos métodos propostos em cenários reais de triagem.
- As segmentações manuais OD/OC realizadas a partir de CFPs podem estar mal definidas.
- Melhores classificações binárias do ground truth seguem padrões bidimensionais para delinear OD/OC.
- As fotografias coloridas (CFPs) não têm correspondência com dados de prontuários analisados e não permitem abordagens mais amplas de outras comorbidades que porventura possam acompanhar o glaucoma.

5.7.3 Implicações clínicas e futuro dos bancos de dados

Os bons resultados obtidos dentro de um banco de dados pode não refletir necessariamente os mesmos resultados em outros bancos de dados submetidos aos mesmos valores de aprendizado, considerando a utilização de diferentes protocolos que os compõe. É possível que os sistemas automatizados possam detectar casos suspeitos de glaucoma a partir de CFPs desde que sigam alguns protocolos (já citados) mais próximos a realidade clínica .

No momento, ainda se trata de uma questão em aberto, embora desafios como o REFUGE caminhem numa direção mais real, ainda não conhecemos o significado das respostas que poderão ser dadas pela IA num cenário populacional.

Com o desenvolvimento tecnológico transformando continuamente espera-se ampliar o uso da IA para diagnosticar e acompanhar a progressão da doença glaucomatosa, lembrando que a modalidade de imagens precoces nos bancos de dados ainda está pendente devido à manifestação sutil das alterações da cabeça do NO nos estágios iniciais da doença.

Vimos que alguns dos modelos propostos foram capazes de identificar o glaucoma com foco em poucas características biométricas da disco óptico como a proporção disco/escavação no REFUGE e do *notch* na DRISHT-GS1.

Vimos também que os resultados do desafio REFUGE parecem indicar que o uso do vCDR tenha maior importância que outras características como hemorragias localizadas na ONH, atrofia setoriais ou defeitos RNFL. Usando o vCDR como uma probabilidade de glaucoma, os valores de sensibilidade e especificidade se assemelharam aos resultados de dois especialistas humanos, e foram estatisticamente equivalentes àqueles obtidos usando o *ground truth*. Talvez o vCDR não diagnostique a doença, mas possa ter importância como fator isolado. Contudo, poderemos incidir erros ao basear a classificação binária em poucas características. Torna-se relevante dispor de uma amostragem de dados convenientemente classificada.

No desafio REFUGE as equipes com melhor desempenho complementaram as medições da cabeça do NO através modelos DL que foram capazes de superar significativamente o diagnóstico do glaucoma por especialistas, com incrementos na sensibilidade até 10% (Orlando et al. 2020). Embora esses resultados estejam limitados a uma população específica, ainda podemos argumentar que esses modelos de aprendizado profundo sejam capazes de identificar características complementares, invisíveis a olho nu, essenciais para garantir um diagnóstico mais preciso da doença.

Outras métricas derivadas das formas relativas OD/OC foram recentemente observadas para superar o vCDR no processo diagnóstico, tais como a relação aro para disco (Kumar et al., 2019). Algumas diretrizes clínicas, como a European Glaucoma Society, 2017 (Blanco et al. 2017) não recomenda o vCDR para classificar os pacientes, pois vários discos saudáveis podem ter vCDR grandes. A atenção é focada para a espessura da borda neuro retiniana (regra ISNT) e o grau de simetria vCDR entre os olhos. De qualquer forma, o vCDR ainda é um parâmetro relevante (alcançou um AUC de 0,9471 no conjunto de teste para classificação de glaucoma) mas deve ser visto conjuntamente com outros parâmetros oftalmológicos como a pressão ocular, assimetria entre as papilas, a presença, tamanho e localização de hemorragias na ONH, a presença e o tamanho dos defeitos camada de fibras da retina (RNFL), pode ajudar a analisar a

progressão da doença em cada visita do paciente para garantir previsões mais confiáveis.

A avaliação da retina através das CFPs permite um rastreamento econômico do glaucoma. Apesar do uso da OCT evidenciar melhor o dano na escavação e da camada de fibras e fornecer uma visão tridimensional da retina, sua utilização em larga escala ainda é economicamente inviável. Outros marcadores usados isoladamente para fazer varreduras transversais e quantificar a espessura do RNFL ou o tamanho da escavação também se mostraram economicamente inviáveis e sozinhos não confirmam o diagnóstico. Desta forma, para ampliar os limites diagnósticos, é necessário que o desenvolvimento das bases de dados públicas para rastrear o glaucoma através de métodos DL integre a análise das CFPs e os biomarcadores de glaucoma.

Por isso recomendamos um banco público com dados mais próximos a realidade populacional, obedecendo alguns protocolos que permitam integração entre as CFPs obtidas em diferentes grupos populacionais, com segmentação do disco e do copo ópticos e imagens de ambos os olhos, com qualidades de imagem diversificadas, divididas em grupos treinamento/teste/validação bem definidos, apresentando classificações binárias estruturadas utilizando critérios clínicos que permitam a divisão em grupos de papilas com glaucoma precoces a severos, além da possibilidade de analisar outras comorbidades retinianas.

5.8 Nota conclusiva

Os bancos de dados públicos constituem a base de treinamento e aprendizagem para o rastreamento automatizado através de arquiteturas DL. Dos diversos bancos de dados utilizados na oftalmologia, muitos têm maior utilidade no diagnóstico da retinopatia diabética, na degeneração senil de mácula e para o glaucoma. Dentre as bases utilizadas para o glaucoma têm maior utilidade as consideradas padrão ouro RIM-ONE, DRISHT-GS1 e REFUGE por apresentarem segmentações do disco e da escavação traçadas por especialistas, agrupamentos de papilas normais e com glaucoma baseadas em imagens, dados clínicos e exames subsidiários. Como desvantagens apresentam qualidades fotográficas heterogêneas, obtidas em grupos populacionais isolados, as imagens com

tamanho e posicionamento distinto das estruturas da retina e não apresentam imagens comparativas dos dois olhos. No contexto médico seria vantajoso o desenvolvimento de um protocolo que capacitasse realizar não apenas o rastreio populacional do glaucoma, mas também possibilitasse diagnosticar e acompanhar formas precoces da doença e outras comorbidades retinianas. Para isto sugerimos que os dados das bases sejam constantemente atualizados e reclassificados não somente com base nas segmentações das imagens ou índices métricos isolados, mas utilizando dados clínicos e exames subsidiários para fornecer dados mais robustos a bases públicas e tornar os resultados mais confiáveis.

Sugerimos também que a classificação dos conjuntos de amostras incluam parâmetros clínicos variados como o *notch* (defeitos da porção neural), de medidas de CDR (como realizado na base DRISHT-GS1), imagens com defeitos pré perimétricos, além de imagens com alterações peripapilares não glaucomatosas (degeneração miópica, fibras de mielina) que poderiam simular uma escavação, além da atualização constante das imagens para englobar diagnósticos raros e evitar falso positivos e a inclusão diagnóstica de outras patologias retinianas.

No caso, como a retinografia colorida de fundo (CFP) se reveste de grande importância no auxílio diagnóstico, certamente demandará uma super função dos bancos de dados públicos e dos algoritmos para que abrace uma gama diagnóstica maior.

CAPÍTULO VI - Rastreamento do glaucoma através de abordagens de aprendizado profundo

Neste capítulo serão feitas abordagens para triar imagens do nervo óptico utilizando metodologias de aprendizado profundo, com objetivo de testar e desenvolver sistemas que permitam rastrear o glaucoma em imagens de baixa qualidade obtidas por smartphone.

O conteúdo deste capítulo foi baseada no seguinte trabalho:

- A. Neto, J. **Camara**, e A. Cunha, "Evaluations of Deep Learning Approaches for Glaucoma Screening Using Retinal Images from Mobile Device", *Sensors*, vol. 22, no 4, p. 1449, 2022. **(JCR: 3.58, Q2)**

6.1 Introdução

Pretende-se desenvolver um sistema que permita rastrear o glaucoma através de imagens de menor resolução capturadas por lentes de baixo custo acopladas a objetiva de um smartphone. Para realizar isto alguns objetivos secundários foram alcançados. Neste estudo, métodos DL de última geração foram explorados, testados e aplicados às imagens de bancos de dados públicos (de melhor qualidade) e, bem como em imagens do banco de dados privado (de menor qualidade). Esses métodos de classificação forneceram mapas de ativação e permitiram que a decisão do modelo fosse analisada e discutida. Métodos de segmentação foram aplicados também, para segmentar o disco e o copo ópticos para cálculo do CDR para classificar imagens de melhor qualidade. Esses métodos de segmentação podem auxiliar o oftalmologista na tarefa subjetiva e difícil em rastrear da cabeça do NO. Para este propósito, trabalhos de última geração sobre métodos de classificação, segmentação e triagem para glaucoma também foram revistos.

6.2 Materiais e Métodos

O esquema do modelo neste trabalho foi ilustrado na Figura 28. Na primeira tarefa (Tarefa 1: Preparação de dados), foram descritos os processos de pré-processamento e organização dos dados. Na segunda tarefa (Tarefa 2: Triagem de Glaucoma), diferentes métodos de classificação de glaucoma foram usados para avaliar o olho quanto à presença de glaucoma, como o diâmetro horizontal, vertical e área para cálculo da razão do copo e do disco com base em modelos de classificação juntamente com os

respectivos mapas de ativação e modelos de segmentação de copos para cálculo de CDR. Os modelos e hiper parâmetros usados para cada abordagem foram descritos nas configurações do modelo. Na terceira e última tarefa (Tarefa 3: Avaliação), os modelos foram avaliados com base em cada abordagem.

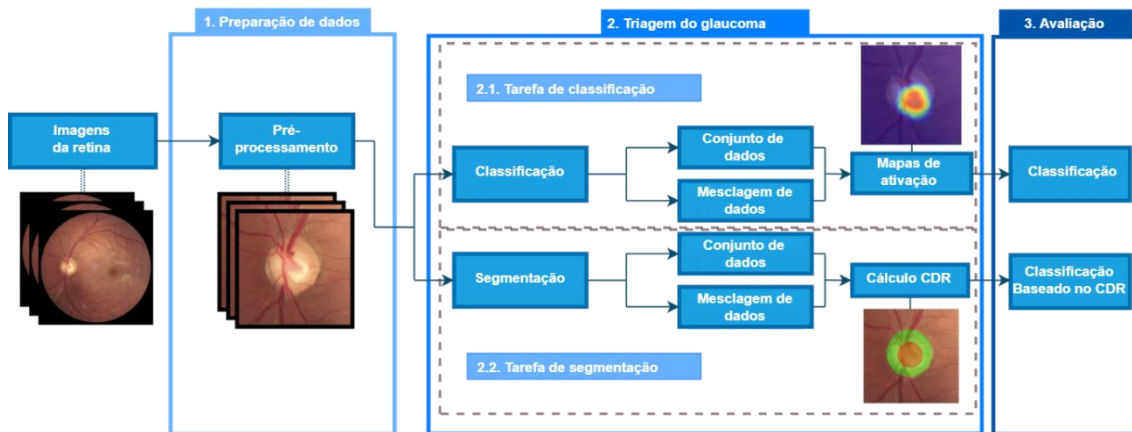


Figura 28 Esquema do modelo para rastreamento de glaucoma.

6.2.1 Preparação de dados

Foram utilizadas três bases de dados públicas: RIM-ONE RIM-r3, ONE DRISHTI- r3, DRISHTI- GS e REFUGE. GS e REFUGE. Como vimos no capítulo III , o banco de dados RIM-ONE r3 tem uma proporção equilibrada entre amostras normais e glaucomatosos com 85 imagens saudáveis e 74 imagens glaucomatosas com resolução de 2144×1424 pixel. As imagens neste banco de dados variam significativamente na qualidade da iluminação e contraste, algumas são imagens com pouca luz, dificultando a identificação do disco e copo, e outras têm boa iluminação e contraste, ajudando a identificar os componentes da retina. DRISHTI GS tem uma representação maior de amostras de glaucoma (70 imagens) do que amostras saudáveis (31 imagens), e as imagens têm resolução de 2896×1944 pixels. Comparado a imagens RIM-ONE r3, DRISHTI-GS têm iluminação e contraste mais homogêneos, que ajuda a identificar e segmentar o disco e o copo. A base de dados REFUGE é composta por 400 imagens com resolução de 2124×2056 pixels, mas só tivemos acesso à validação, com uma representação menor de amostras de glaucoma em comparação com amostras saudáveis (40 imagens glaucomatosas e 360 normais).

Para cada banco de dados, as imagens de retina foram divididas em um conjunto de treinamento (70%), conjunto de validação (15%) e conjunto de teste (15%). Os modelos

foram treinados com cada banco de dados separadamente para abordagem de segmentação e classificação. As respectivas máscaras do disco e copo estão disponíveis em todos esses bancos de dados. No banco de dados RIM-ONE r3, as imagens classificadas como suspeitas foram consideradas glaucomatosas, como também foi o caso do trabalho de Gómez-Valverde (Gómez-Valverde et al. 2019). Desde que tínhamos poucos dados, os três bancos de dados foram mesclados em um banco de dados maior (chamado K-Fold CVDB, que significa K-Fold *Cross-Validation DataBase*) para realizar a validação cruzada K-fold validação (CV). O K-Fold CVDB foi dividido em 5 grupos semelhantes para validação cruzada, e um conjunto foi deixado de fora para testar e validar cada modelo e verificar a robustez após o treinamento como a etapa final. O processo de organização de dados é explicado na Figura 29.

Todas as imagens usadas para treinar e testar os diferentes modelos foram normalizadas e centralizadas no OD e depois cortadas para focar as CNNs na região de interesse (ROI). As imagens cortadas têm resolução de 512×512 e não sofreram alterações na iluminação ou contraste. Processos de aumento foram aplicados aos bancos de dados para evitar o *overfitting* do modelo, como rotações (intervalo = 0,2), zooms (intervalo = 0,05), deslocamentos (intervalo de deslocamento de largura e altura = 0,05) e viradas horizontais.

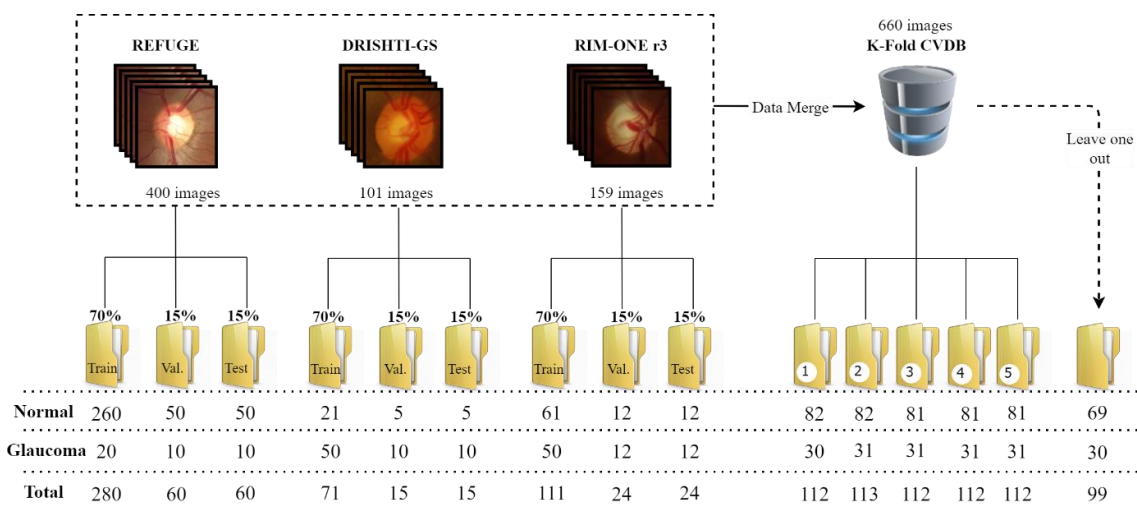


Figura 29 Organização dos dados para treinamento dos modelos.

6.2.2 Triagem de Glaucoma

Para as duas abordagens, diferentes modelos foram treinados com cada banco de dados separadamente, e então o CV foi realizado. Para esta etapa, os dados foram

particionados em K subconjuntos de tamanhos iguais. Subconjuntos K-1 foram usados para treinar a CNN e o restante foi usado para teste. Além disso, o banco de dados *leave-one-out* foi usado para testar o modelo no final, dando uma avaliação mais completa do desempenho de cada modelo, uma vez que esses dados não foram usados para treinar ou testar nenhum modelo. Todos os modelos foram ajustados para classificação de imagens ou para segmentação disco e do copo. O ajuste fino é um procedimento baseado em transferência de aprendizagem para otimizar e minimizar o erro através da inicialização de peso das camadas convolucionais usando pesos CNN pré-treinados com a mesma arquitetura. A exceção é a camada cujo número de nós depende do número de camadas. Após a inicialização do peso, na última camada totalmente conectada, a rede pode ser ajustada, começando com o ajuste apenas da última camada e, em seguida, ajustando a camadas restantes, incluindo incrementalmente mais camadas no processo de atualização até alcançar o desempenho desejado. As camadas iniciais aprendem recursos de baixo nível e as camadas posteriores aprendem características de alto nível específicas para o problema no estudo (Pashaei et al. 2020; Tajbakhsh et al. 2016). Para toda a classificação e modelos de segmentação usados para detectar glaucoma, foram usados pesos pré-treinados ImageNet. Todos os modelos selecionados foram baseados nos melhores resultados relatados na literatura revisada.

6.2.2.1 Métodos de classificação

A classificação usou os mesmos princípios da segmentação, com modelos pré-treinados com bons resultados inspirados em trabalhos de última geração. Esses modelos foram treinados para transferir o aprendizado usando pesos ImageNet. Primeiro, as quatro camadas adicionais foram pré-treinadas, congelando as camadas restantes antes das novas, e depois disso, os modelos ficaram bem ajustados, descongelando as primeiras camadas e treinando todas as camadas presentes nos modelos. Foram selecionados os modelos Xception (C1), ResNet 152 V2 (C2) e Inception ResNet V2 (C3). Xception é uma extensão da arquitetura Inception e significa Extreme Inception. Ele substitui os módulos Inception padrão por convoluções separáveis em profundidade chamadas “convolução separável” em frameworks como TensorFlow e Keras. No início do módulo, filtros de diferentes tamanhos e dimensões foram agrupados em um único novo filtro atuando como um “extrator de recursos multinível” computando 1×1 , 3×3 e 5×5

convoluções dentro do mesmo módulo da rede. Com base nesses módulos, foi desenvolvida uma arquitetura mais profunda em comparação as arquiteturas CNN anteriores (Szegedy et al. 2017). Convolução em profundidade é uma convolução espacial realizada independentemente em cada canal, seguido por uma convolução pontual, ou seja, uma convolução 1×1 . A premissa desta arquitetura foram as correlações entre canais e as correlações espaciais desacopladas para serem mapeadas separadamente (Chollet 2017).

ResNet é uma rede residual profunda desenvolvida com a ideia de identificar atalhos conectados para aumentar a profundidade das redes convolucionais e evitar problemas de degradação. Essas conexões de atalho ajudam os gradientes fluir mais facilmente na etapa de retro propagação, levando a uma maior precisão durante a fase de treinamento. ResNet é composto por 4 blocos, com muitos blocos convolucionais dentro. Cada operação convolucional tem o mesmo formato em todas as versões do ResNet (50, 101 e 152), com a única diferença está no número de blocos convolucionais subsequentes. Este resíduo da rede profunda explora blocos residuais para superarem o gradiente (Carranza-García et al. 2020; Pashaei et al. 2020).

Inspirados no desempenho do ResNet, foram desenvolvidos híbridos dos modelos Inception e ResNet. São duas versões do Inception ResNet, ou seja, V1 e V2. O Inception ResNet V1 tem um custo computacional semelhante ao do Inception V3 e do Inception ResNet V2 e é semelhante ao Inception v4, com a única diferença nas configurações de hiper parâmetros. Eles introduzem conexões residuais que usam a saída da operação de convolução do módulo inicial como entrada do próximo módulo. Portanto, a entrada e a saída após a convolução devem ter as mesmas dimensões. Para aumentar a profundidade após a convolução, foram utilizadas convoluções 1×1 após as convoluções originais (Szegedy et al. 2017).

Para treinar todos esses modelos, as imagens e seus respectivos rótulos (normal ou glaucoma) foram utilizados como entradas, e a saída como probabilidade de ser uma das classes, normal ou glaucoma.

6.2.2.2 Métodos de segmentação

A disponibilidade de um grande banco de dados como o ImageNet com alta capacidade para treinar o modelo permite pré-treinamento de codificadores de recursos de uma CNN a uma grande variedade de modelos. O codificador em um modelo U-Net é uma pilha de camadas de convolução combinadas com funções de ativação e camadas de pool que podem adotar a arquitetura frequentemente empregada para extração de recursos com modelos pré-treinados. Para a abordagem de segmentação no rastreamento do NO, os modelos pré-treinados selecionados foram Inception ResNet V2 e Inception V3 (para simplificação, chamados S1 e S2, respectivamente). Esses modelos pré-treinados foram usados como codificadores de recursos em U-Net modificados. A imagem da retina foi usada como entrada e as respectivas máscaras do disco e do copo para treinamento. À medida que a previsão de saída era fornecida, uma máscara do disco ou segmentação do copo também foi usada para medir os indicadores da presença de glaucoma, como CDR. A máscara prevista aplica processos morfológicos para remover buracos e se anomalias da previsão estiverem presentes.

6.2.2.3 Configuração de modelos

Modelos de segmentação

Os modelos treinados para segmentação foram pré-treinados para 20 *épocas* e ajustados para 100 *épocas* com um tamanho de lote de 2 para os conjuntos de validação e treinamento. Os pesos do codificador foram congelados para a etapa de pré-treinamento e, para ajuste fino, as camadas do codificador foram descongeladas. O modelo foi treinado novamente para atualizar todos os pesos. A taxa de aprendizado começou em 10:4 com o otimizador Adam, e a entropia cruzada binária foi usada como função de perda. Para evitar que a taxa de aprendizado pare no platô, o retorno de chamada reduz a taxa de aprendizado no platô por um fator de 0,90 e salva apenas os melhores pesos de treinamento.

Modelos de classificação

O modelo de classificação foi pré-treinado para 20 *épocas* e ajustado para 200 *épocas* com um tamanho de lote de 2 para validação e conjuntos de treinamento. A taxa de aprendizado começou em 10:4 com o otimizador Adam, e a entropia cruzada binária foi

usada como função de perda; para evitar que a taxa de aprendizado pare no platô, o retorno de chamada reduz a taxa de aprendizado no platô por um fator de 0,90. Todos esses modelos disponibilizados no Core TensorFlow foram carregados. A camada de classificação (última camada/camada densa) foi removida e, após isso, 4 novas camadas foram adicionadas: uma camada 2d de pool de média global, uma camada *dropout* (*dropout* = 0,5), uma camada de normalização em lote e, por fim, uma camada densa com 2 saídas com SoftMax como função de ativação (2 saídas para 2 classes, glaucoma e normal).

6.2.3 Avaliação do modelo

As métricas para avaliação do modelo de segmentação foram a interseção sobre união (IoU) e o coeficiente Dice. A métrica IoU mede a precisão de um detector de objetos aplicado a um banco de dados específico. Ele mede a área comum entre as regiões prevista (P) e esperada (E), dividida pela área total das duas regiões, conforme apresentado na Equação (4):

$$IoU = \frac{\text{Área}(P \cap E)}{\text{Área}(P \cup E)} \quad (4)$$

O coeficiente Dice é uma estatística usada para medir a similaridade entre duas amostras (neste caso, entre a segmentação prevista e de referência (Ref). TP são verdadeiros positivos, FP são falsos positivos e FN são falsos negativos, como pode ser visto na Equação(5):

$$Dice = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad (5)$$

As equações CDR são descritas na seção anterior nas equações (1)-(3). Para a avaliação dos modelos de classificação, outras métricas foram utilizadas. A precisão (Acc) é definida pela Equação (6) e representa a fração de previsões corretas pelo modelo.

$$\text{Precisão} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (6)$$

onde TP é verdadeiro positivo, TN é verdadeiro negativo, FP é falso positivo e FN é falso negativo. A sensibilidade (Sen) definida pela Equação (7) mede a proporção de positivos

identificados corretamente, e a especificidade (Spe) é definida pela Equação (8) mede a proporção de negativos identificados corretamente.

$$\text{Sen} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (7)$$

$$\text{Spe} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (8)$$

O F1-score (F1) é definido pela Equação (9) e indica o equilíbrio entre precisão e recall, onde precisão é o número de TP dividido pelo número de todos os positivos, e recall é o número de TP dividido pelo número de todas as amostras que devem ser foram identificados como positivos. O F1-score é a média harmônica dos dois.

$$\text{Pontuação F1} = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad (9)$$

6.3 Resultados e discussão

Os resultados foram organizados da mesma forma que a metodologia foi apresentada no fluxo de trabalho. Para ambos os métodos, o rastreamento do glaucoma foi realizado treinando os modelos com cada banco de dados separadamente e com os dados mesclados com o K-Fold CVDB. Os resultados foram discutidos e comparados com os resultados publicados pela comunidade científica. No final, ambos os métodos foram comparados para avaliar sua capacidade de triagem de glaucoma e determinar o quanto eles poderiam contribuir para apoiar essa tarefa importante e desafiadora.

6.3.1 Triagem de Glaucoma Baseada em Métodos de Classificação

Primeiro, para a abordagem de classificação, foram usadas amostras de cada banco de dados para treinar cada modelo separadamente e determinar qual deles apresentava o melhor desempenho e qual banco de dados tinha a melhor qualidade para produzir os melhores resultados de modelo. O desafio dessa metodologia para treinar separadamente os modelos em cada banco de dados diminuiu a quantidade de dados que os modelos aprenderam, devido a menor quantidade de dados para treinar e validar o treinamento. Os resultados são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 Resultados para os modelos treinados separadamente em cada banco de dados.

	Modelo	Acc	Sen	Spe	AUC	F1
RIM-ONE	C1	0,83	0,79	0,90	0,84	0,85
	C2	0,62	0,64	0,60	0,75	0,67
	C3	0,67	0,79	0,50	0,70	0,73
DRISHTI-GS	C1	0,67	0,67	0,67	0,80	0,71
	C2	0,60	0,80	0,17	0,72	0,73
	C3	0,73	0,73	0,67	0,79	0,79
REFUGE	C1	0,97	0,97	0,98	0,98	0,83
	C2	0,85	0,85	0,87	0,74	0,47
	C3	0,95	0,83	0,96	0,99	0,77

No geral, o REFUGE foi a base de dados que apresentou melhores resultados para os modelos grupos C1 e C3, com uma AUC próxima a um e com alta sensibilidade (Sen) e especificidade (Spe) próxima aos resultados apresentados na Tabela 15. Os modelos C1 e C3 superaram os relatados por Sreng (Sreng et al. 2020), que também utilizou o banco de dados REFUGE para redes pré-treinadas com transferência de conjunto de modelos de aprendizagem.

Tabela 15 Resultados dos métodos de classificação de glaucoma de última geração.

Autor	Modelo	Base de dados	Sen	Spe	AUC
(Gómez-Valverde et al. 2019)	VGG19	RIM-ONE, DRISHTI-GS e Esperança	0,84	0,89	0,92
	GoogLeNet		0,89	0,83	0,93
	ResNet50		0,84	0,89	0,92
	DENet		0,81	0,88	0,91
(Diaz-Pinto, Morales, et al. 2019)	VGG16	ACRIMA, HRF, DRISHTI-GS, RIM-ONE Sjchoi86-HRF	0,91	0,88	0,96
	VGG19		0,92	0,88	0,96
	Inception V3		0,92	0,88	0,97
	ResNet50		0,90	0,89	0,96
	Xception		0,93	0,86	0,96
(Norouzfard et al. 2018)	Inception	UCLA e HRF	0,91	0,93	-
	ResNet V2				
(Sreng et al. 2020)	CNNs de pré-treinamento	RIM-ONE	-	-	0,99
	como	DRISHTI-GS	-	-	0,92
	modelos de	REFUGE	-	-	0,94
	extratores de	ORIGA	-	-	0,85
	recursos	ACRIMA	-	-	0,99

Os bancos de dados RIM-ONE e DRISHTI-GS apresentaram valores de AUC mais baixos do que REFUGE e os resultados relatados por Sreng (Sreng et al. 2020), que também avaliou cada banco de dados separadamente. A diferença significativa dos resultados sugere que a qualidade das amostras no REFUGE banco de dados é superior ao dos demais, com homogeneidade no contraste, iluminação e resolução de todas as

amostras, em contraste com RIM-ONE e DRISHTI-GS, cujas imagens têm qualidade heterogênea com muitas variações nos mesmos fatores.

Conforme mencionado na metodologia, a técnica K-fold CV foi usada para treinar os modelos com grupos K-1 e, em seguida, o outro conjunto foi usado para teste. O CVDB K-Fold foi dividido em cinco grupos, com um conjunto extra deixado de fora para testar no final (método *leave-one-out*) em todas as interações de cada modelo. Desses cinco grupos, quatro foram usados para treinar o modelo, e o outro foi utilizado para avaliá-lo, alterando grupos de teste e grupos de treinamento em cada iteração. Os resultados da classificação em cada dobra foram apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 Resultados para os modelos com CV de dobra K para cada conjunto de teste de cada dobra com os resultados médios dos modelos para os 5 grupos e o desvio padrão.

Modelo	Acc	Sen	Spe	AUC	Pontuação-F1
C1	0.91 (±0.04)	0.86 (±0.10)	0.93 (±0.04)	0.96 (±0.02)	0.84 (±0.07)
C2	0.90 (±0.02)	0.81 (±0.08)	0.93 (±0.02)	0.94 (±0.02)	0.81 (±0.05)
C3	0.88 (±0.03)	0.77 (±0.10)	0.92 (±0.04)	0.94 (±0.02)	0.78 (±0.05)

Comparado com os resultados apresentados acima, quando os modelos foram treinados com cada banco de dados separadamente, a técnica K-fold CV mostrou robustez e correlação direta entre a quantidade de dados para treinamento e a qualidade da classificação. Todos os modelos apresentaram resultados semelhantes, com desempenho ligeiramente melhor para o modelo C1. Esses modelos superaram a maioria dos trabalhos de última geração mencionados anteriormente, com algumas exceções (Diaz-Pinto, Morales, et al. 2019) e alguns resultados de (Sreng et al. 2020) devido a menos dados para treinamento. Para avaliar a robustez dos modelos, eles foram testados com o conjunto de teste omitido do treinamento, e os resultados foram mostrados na Tabela 17.

Tabela 17 Resultados para os modelos em K-fold CV para o teste leave-one-out definido com a respectiva média e desvio padrão para os 5 conjuntos de cada modelo.

Modelo	Acc	Sen	Spe	AUC	F1-Score
C1	0.84 (±0.01)	0.78 (±0.03)	0.87 (±0.01)	0.91 (±0.01)	0.75 (±0.02)
C2	0.82 (±0.03)	0.69 (±0.10)	0.87 (±0.02)	0.87 (±0.03)	0.69 (±0.07)
C3	0.80 (±0.02)	0.65 (±0.10)	0.86 (±0.04)	0.86 (±0.04)	0.66 (±0.05)

Os resultados da classificação do conjunto *leave-one-out* diminuíram em relação aos discutidos acima. No entanto, a maioria dos modelos produziu melhores resultados que a literatura, com as mesmas exceções apontadas anteriormente. A maioria apresentou diminuição significativa na sensibilidade, mostrando uma falta de representatividade e uma alta taxa de falsos positivos para amostras de glaucoma. A avaliação com o banco de dados *leave one-out* demonstrou que o melhor modelo dos três utilizados foi o C1, conforme mencionado anteriormente, com o menor decréscimo em cada métrica entre todos os modelos.

Os modelos de classificação podem ser uma “caixa preta” de difícil entendimento para os especialistas. As abordagens explicáveis de IA são métodos e técnicas que podem explicar por que os modelos DL chegam a uma decisão específica. A IA explicável pode criar transparência, interpretabilidade e explicabilidade como base para a saída das redes neurais. Para que as decisões das CNN através de uma interpretação visual da saída complementem os resultados dos modelos de classificação, foram criados mapas de ativação (Figura 30) para mostrar através de diferentes cores nas imagens de entrada como foram classificadas as amostras pelas CNNs, ajudando assim o entendimento dos especialistas o motivo a classificação.

O mapeamento de ativação de gradiente vidro por ponderado (Grad-CAM) usa os gradientes de classificação para a camada convolucional final produzindo um mapa de calor, que destaca regiões importantes na imagem para previsão dos resultados. Esses mapas de calor podem revelar alguns indicadores ou fatores importantes para a classificação. Os modelos focaram mais o centro do disco, onde a zona de escavação está correlacionada ao glaucoma. Quanto maior a área do copo, mais suspeito e maior probabilidade que o paciente tenha glaucoma. Este tipo de indicador pode ajudar os oftalmologistas utilizarem o CDR como indicador. Para calcular esta razão de maneira confiável, é necessária uma segmentação precisa no disco e no copo. A segmentação manual é demorada e imprecisa. Os modelos DL facilitam uma segmentação mais bem elaborada, quando realizada através de modelos com classificação do glaucoma baseada no cálculo do CDR.

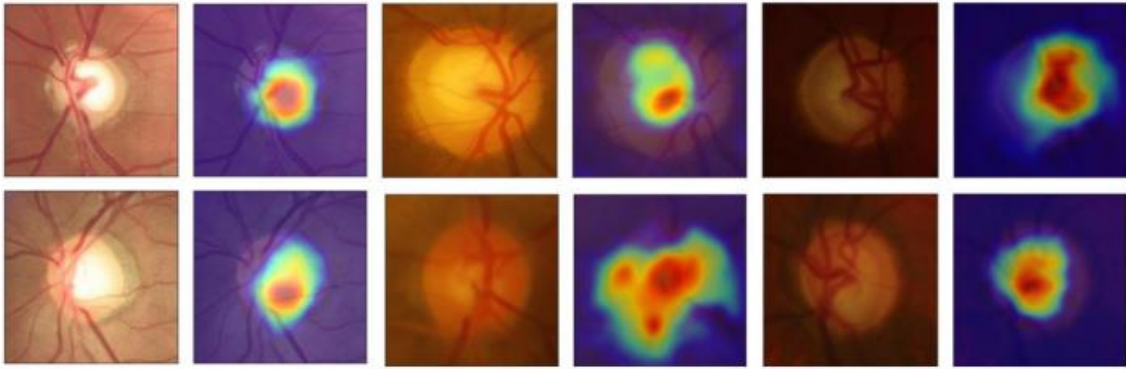


Figura 30 Mapas de ativação dos modelos de classificação do CV K-fold (esquerda, original; direita, heatmap). A importância é indicada pelos tons enfatizados na seguinte ordem, do mais importante para o menos importante: vermelho, laranja, amarelo, verde e azul.

6.3.2 Triagem de Glaucoma Baseada em Métodos de Segmentação

O disco e o copo foram segmentados por duas CNNs diferentes e, em seguida, as diferentes CDRs foram calculados; o glaucoma foi então classificado com base no modelo CDR. O fato exigiu que as máscaras de referência (Ref) de cada banco de dados com anotações da segmentação feita por clínicos, fossem disponibilizadas para este trabalho. Finalmente, a segmentação e triagem de glaucoma foram comparados às máscaras de referência usando os mesmos critérios da classificação do glaucoma com base nos valores de CDR. Para realizar a segmentação, foram utilizados dois modelos diferentes, S1 e S2. Primeiro, foram apresentados os resultados na segmentação do disco, seguidos pelos resultados da segmentação do copo e, por fim, a classificação para o glaucoma foi baseada no cálculo do CDR com máscaras de segmentação.

6.3.2.1 Segmentação do disco

O procedimento nos métodos de segmentação foi o mesmo que o apresentado para abordagens de classificação, com a segmentação realizada separadamente em cada banco de dados no K-Fold CVDB. Para o CV de dobra K, foram obtidas as médias de IoU e Dice dos cinco grupos em cada modelo. A máscara final foi a interseção/acordo de pelo menos quatro máscaras das cinco iterações de cada modelo para calcular os CDRs finais. Os resultados para segmentação do OD foram apresentados na Tabela 18.

À primeira vista, os resultados em cada segmentação de banco de dados foram muito semelhantes aos resultados encontrados na literatura, com uma diferença pequena, mas não significativa que não altera o resultado do cálculo do CDR. Isso pode ser

explicado pelo fato de que a segmentação do disco ser uma tarefa fácil devido ao contraste visível entre o contorno do disco e a retina, que facilitaram a identificação e segmentação pela rede neural. O CV K-fold apresentou decréscimos no IoU e Dice em ambos os modelos em comparação aos outros resultados, pois representam a média de cinco iterações em cada modelo que podem ter divergido com os resultados da segmentação do disco. No entanto, esta diferença não foi suficientemente significativa para comprometer o cálculo do CDR, pelo menos na maioria das amostras. Os dois modelos tiveram resultados semelhantes, com um desempenho ligeiramente melhor para S1. Após a segmentação do disco, o procedimento foi repetido, mas com diferentes modelos de CNN, treinando o modelo para segmentar o copo óptico.

Tabela 18 Resultados para segmentação do disco em cada modelo e o K-Fold CVDB. Para comparação, os resultados da revisão de literatura também foram apresentados. S1 é Inception ResNet V2 e S2 é Inception V3.

	Modelo	IoU	Dice
RIM-ONE	S1	0,91 ($\pm 0,08$)	0,95 ($\pm 0,05$)
	S2	0,89 ($\pm 0,05$)	0,94 ($\pm 0,03$)
	(Al-Bander,2018)	0,83	0,90
	(Singh et al. 2018)	0,93	0,98
	(Yu et al. 2019)	0,93	0,96
DRISHTI-GS	S1	0,94 ($\pm 0,02$)	0,97 ($\pm 0,01$)
	S2	0,93 ($\pm 0,02$)	0,96 ($\pm 0,01$)
	(Al-Bander,2018)	0,90	0,95
	(Singh et al. 2018)	0,96	0,97
	(Yu et al. 2019)	0,95	0,97
REFUGE	S1	0,93 ($\pm 0,03$)	0,96 ($\pm 0,02$)
	S2	0,92 ($\pm 0,03$)	0,96 ($\pm 0,02$)
	(Qin 2019)	0,92	0,97
K-FOLD CVDB	S1	0,83 ($\pm 0,01$)	0,91 ($\pm 0,01$)
	S2	0,81 ($\pm 0,01$)	0,89 ($\pm 0,004$)

6.3.2.2 Segmentação do copo óptico

Para segmentação do copo óptico, foram utilizados os mesmos modelos, mas desta vez, a rede foi treinada para localizar e segmentar a região de escavação dentro do disco. Ao contrário da tarefa anterior, a segmentação do copo foi muito mais difícil, pelo baixo contraste entre a escavação e o disco em relação a diferença entre a retina e o disco óptico. Os resultados dos dois modelos foram apresentados na Tabela 19 com a mesma estrutura apresentada para segmentação disco.

Tabela 19 Resultados da segmentação do copo para cada modelo e o K-Fold CVDB. Na comparação, os resultados da revisão da literatura também foram representados.

	Modelo	IoU	Dados
RIM-ONE	S1	0.70 (± 0.13)	0,95 ($\pm 0,05$)
	S2	0.68 (± 0.15)	0,94 ($\pm 0,03$)
	(Al-Bander, Williams, et al. 2018)	0.56	0,90
	(Yu et al. 2019)	0.74	0,96
DRISHTI-GS	S1	0.76 (± 0.22)	0.84 (± 0.19)
	S2	0.74 (± 0.20)	0.83 (± 0.19)
	(Al-Bander, Williams, et al. 2018)	0,70	0,82
	(Yu et al. 2019)	0,80	0,89
REFUGE	S1	0,81 ($\pm 0,07$)	0,96 ($\pm 0,02$)
	S2	0,80 ($\pm 0,06$)	0,96 ($\pm 0,02$)
	(Qin e Hawbani 2019)	0,90	0,97
K-FOLD CVDB	S1	0,64 ($\pm 0,03$)	0,77 ($\pm 0,02$)
	S2	0,60 ($\pm 0,02$)	0,74 ($\pm 0,02$)

No geral, os resultados alcançaram a mesma linha de base que os descritos na literatura. Quando comparado diretamente no banco de dados RIM-ONE, o modelo S1 obteve melhores resultados que o S2 e alcançou melhores resultados que Al-Bander (Al-Bander, Williams, et al. 2018), e IoU e Dice foram apenas piores comparados ao trabalho de (Yu et al. 2019). Com DRISHTI-GS, os dois modelos tiveram melhor IoU e Dice que (Al-Bander, Williams, et al. 2018) e uma pequena diferença em IoU e Dice em relação aos demais trabalhos, com um desempenho geral melhor observado para o modelo S1. Na base de dados REFUGE, os resultados de nossos modelos e o trabalho de (Qin e Hawbani 2019) foram muito semelhantes, com uma pequena diferença no Dice, e como observado na segmentação das demais bases, o modelo S1 teve melhores resultados.

No CV K-fold, ambos os modelos tiveram um grande decréscimo de desempenho em comparação com outros trabalhos e aqueles modelos que utilizaram cada banco de dados separadamente. Como na verificação anterior, o modelo S1 continuou apresentando melhores resultados. Comparado a segmentação disco tiveram índices IoU e Dice muito menores, possivelmente pela maior sensibilidade destes coeficientes a pequenos erros (com objeto segmentado pequeno).

Os resultados da segmentação disco e do copo foram usados para calcular as CDRs usados como um indicador de glaucoma. A segmentação de referência por médicos foi usada como uma verdade absoluta (*ground truth*), mas não o é, pois o processo de segmentação pode ser subjetivo, e os resultados podem diferir entre os médicos. Às vezes, a segmentação prevista pelas CNNs pode causar a classificação incorreta das imagens, mas deve ser considerada uma segunda opinião, principalmente na segmentação do copo cujos limites têm menor visibilidade que o disco. Após a segmentação do disco e do copo, os CDRs foram calculados para obter a classificação do glaucoma.

6.3.2.3 Triagem de Glaucoma com base na CDR Estimada

As máscaras de segmentação do disco e copo de ambos os modelos foram utilizadas para calcular a razão entre eles. Neste trabalho, todos os CDRs foram calculados, incluindo os CDRs verticais e horizontais e a razão entre as áreas do disco e do copo. Para VCDR e HCDR, os critérios utilizados foram $CDR < 0,5$ para normal e $CDR \geq 0,5$ para glaucomatoso, e o ACDR foi normal se $< 0,3$ e glaucomatoso se $\geq 0,3$, conforme descrito no trabalho de (Diaz et al. 2016). Os mesmos critérios foram usados para as máscaras Ref para permitir uma comparação direta entre os resultados dos modelos e a segmentação realizada por oftalmologistas para medir a confiabilidade da segmentação pelos modelos S1 e S2. Os resultados são expressos na Tabela 20

Tabela 20 Resultados da classificação do glaucoma com cálculos de CDR para máscaras S1, S2 e máscaras de Ref.

		S1				S2				Ref			
		Sen	Spe	F1	AUC	Sen	Spe	F1	AUC	Sen	Spe	F1	AUC
RIM-ONE	VCDR	0.71	0.80	0.77	0.90	0.79	0.90	0.85	0.92	0.75	1.00	0.86	0.84
	HCDR	0.71	0.70	0.74	0.78	0.64	0.90	0.75	0.86	0.75	0.86	0.80	0.80
	ACDR	0.71	0.90	0.80	0.90	0.64	1.00	0.78	0.92	0.50	1.00	0.67	0.82
DRISHTI-GS	VCDR	1.00	0.17	0.78	1.00	1.00	0.50	0.86	1.00	1.00	0.67	0.90	0.94
	HCDR	1.00	0.20	0.82	0.96	1.00	0.33	0.82	0.93	1.00	0.67	0.90	0.94
	ACDR	1.00	0.50	0.86	1.00	1.00	0.50	0.86	0.98	1.00	0.67	0.90	0.94
REFUGE	VCDR	0.80	0.67	0.30	0.87	0.80	0.73	0.33	0.87	1.00	0.72	0.33	0.87
	HCDR	0.80	0.36	0.18	0.78	0.80	0.44	0.20	0.78	1.00	0.43	0.20	0.80
	ACDR	0.60	0.82	0.33	0.84	0.80	0.85	0.47	0.84	1.00	0.79	0.40	0.86
K-Fold CVDB	VCDR	0.90	0.68	0.68	0.87	0.90	0.70	0.69	0.87	1.00	0.60	0.91	0.88
	HCDR	0.83	0.30	0.49	0.78	0.80	0.46	0.53	0.73	1.00	0.40	0.87	0.83
	ACDR	0.80	0.78	0.70	0.84	0.70	0.84	0.68	0.83	0.90	0.60	0.86	0.86

Os resultados para ambos os modelos foram semelhantes aos resultados usando as máscaras Ref que indica que eles produziram resultados de segmentação semelhantes ou, pelo menos, forneceram CDRs semelhantes.

No geral, os resultados dos CDRs baseados nas máscaras Ref foram melhores do que os resultados dos dois modelos, mas a diferença entre a classificação dos modelos e a classificação nas máscaras Ref, em muitos casos, não foi significativa.

Com RIM-ONE, o Ref teve um F1-score melhor para o VCDR e HCDR, mas a diferença nas pontuações F1 entre os dois modelos foi muito pequena. S2 alcançou melhor sensibilidade e especificidade, mas essa diferença também foi pequena, o que pode indicar que as máscaras eram muito próximas umas das outras ou tinham formas semelhantes que levaram ao cálculo de valores de CDR semelhantes. DRISHTI-GS e o K-Fold CVDB foram os dois conjuntos de dados com os piores resultados para ambos os modelos em comparação com os resultados de Ref, mostrando uma maior diferença,

mas a AUC indicou que a diferença não era tão grande. Os resultados de REFUGE foram melhores para o modelo S2 em relação ao S1 e Ref para sensibilidade, especificidade e F1-score, mas em todos os modelos e no Ref, os valores foram muito baixos, o que pode sugerir que, neste caso, o CDR não seja um indicador suficiente bom para produzir uma classificação de glaucoma ou normal; assim, para uma melhor decisão, são necessárias informações complementares para subsidiar a classificação definitiva. Todas as curvas ROC das diferentes bases de dados para todos os CDRs dos modelos e máscaras Ref são apresentadas na Figura 31.

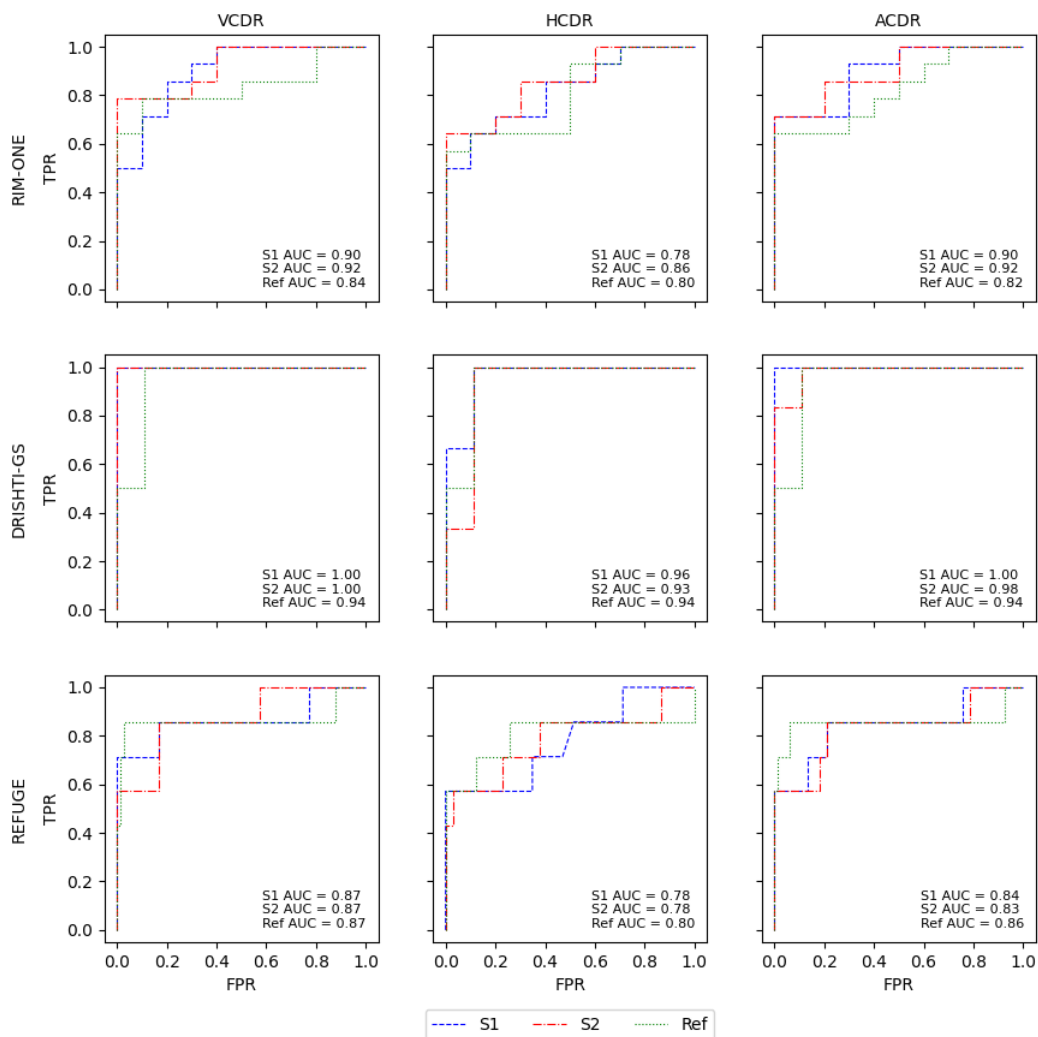


Figura 31 Curvas ROC para classificação de glaucoma através de cálculos de CDR para cada banco de dados separadamente com os modelos S1 e S2 e os respectivos cálculos de CDR com as máscaras de referência (Ref).

De todos os CDRs, o VCDR e o ACDR tiveram os melhores resultados. O HCDR foi o pior resultada nos dois modelos e na Ref, e o modelo com os melhores resultados gerais foi

S2. Isso também foi mostrado nas curvas ROC, com os modelos e a Ref tendo resultados muito semelhantes em todas as AUCs para a classificação de glaucoma com base nas diferentes CDRs. A diferença entre as AUCs dos modelos e a Ref não foi significativa e, em geral, foi muito pequena, com o Ref mostrando um desempenho ligeiramente melhor do que o modelo S2. Isso pode reforçar que as máscaras originárias dos modelos S1 e S2 ficaram muito próximas das máscaras Ref ou comparar CDRs com valores parecidos levaram a uma classificação semelhante. No trabalho de (Diaz et al. 2016), o modelo obteve especificidade de 0,81 e sensibilidade de 0,87, e Al-Bander (Al-Bander, Williams, et al. 2018) alcançou uma AUC de 0,74 usando o VCDR e 0,78 usando o HCDR. Em sua maioria, nossos resultados superaram os resultados dos métodos de classificação de glaucoma baseados em CDR descritos na literatura.

Para o CV K-fold, os resultados das curvas ROC para ambos os modelos foram muito semelhantes aos da Ref e apresentaram valores de AUC próximos, exceto para o HCDR. Como dito anteriormente, o HCDR foi o CDR que mais diferenciou, como pode ser visto na Figura 32.

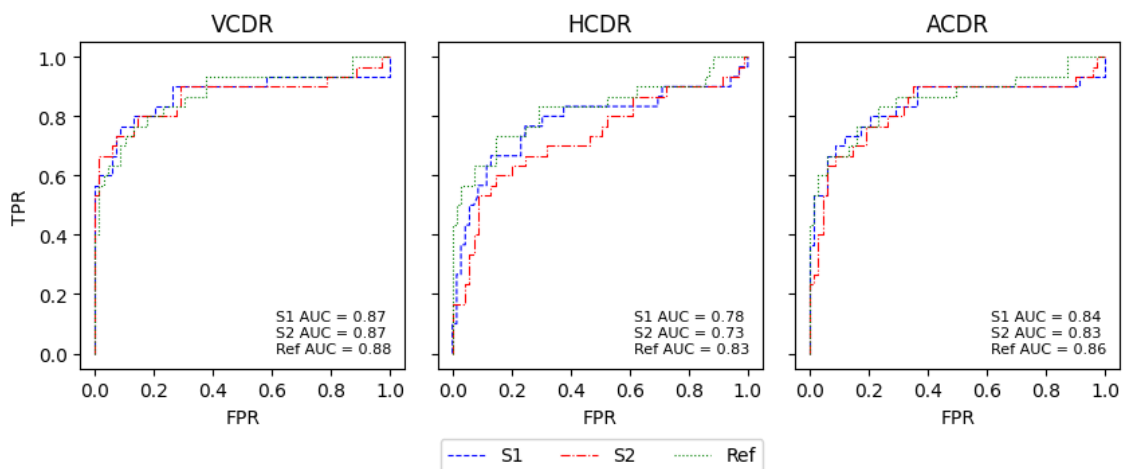


Figura 32 Curvas ROC para classificação de glaucoma através do cálculo de CDR para K-Fold CVDB com os modelos S1 e S2 e com os respectivos cálculos de CDR com as máscaras Ref.

Para comparação visual, nas imagens a seguir, as máscaras e contornos de ambos os modelos foram desenhadas em vermelho, e as máscaras Ref desenhadas em verde. A interseção entre as máscaras previstas pelos modelos e as máscaras de referência foram indicadas pela combinação de verde e vermelho (verdadeiro positivo). A área verde representou um falso negativo, pois não houve nenhuma interseção entre as máscaras,

e a área vermelha representou um falso positivo, pois a previsão do modelo não correspondeu ao mesmo resultado da máscara Ref..

Na Figura 33, os valores de CDRs para casos de Dice mais altos foram extremamente próximos aos de Ref. As máscaras do disco e do copo estiveram muito próximas às máscaras Ref, refletindo altos valores de IoU e Dice. Nos casos Dice inferiores, os CDRs diferiram significativamente em comparação com Ref CDRs, mas, apesar disso, houve total concordância entre a decisão final para a classificação com base em CDRs, uma vez que todos tiveram o mesmo limite de valores, embora diferissem nos valores mais altos.

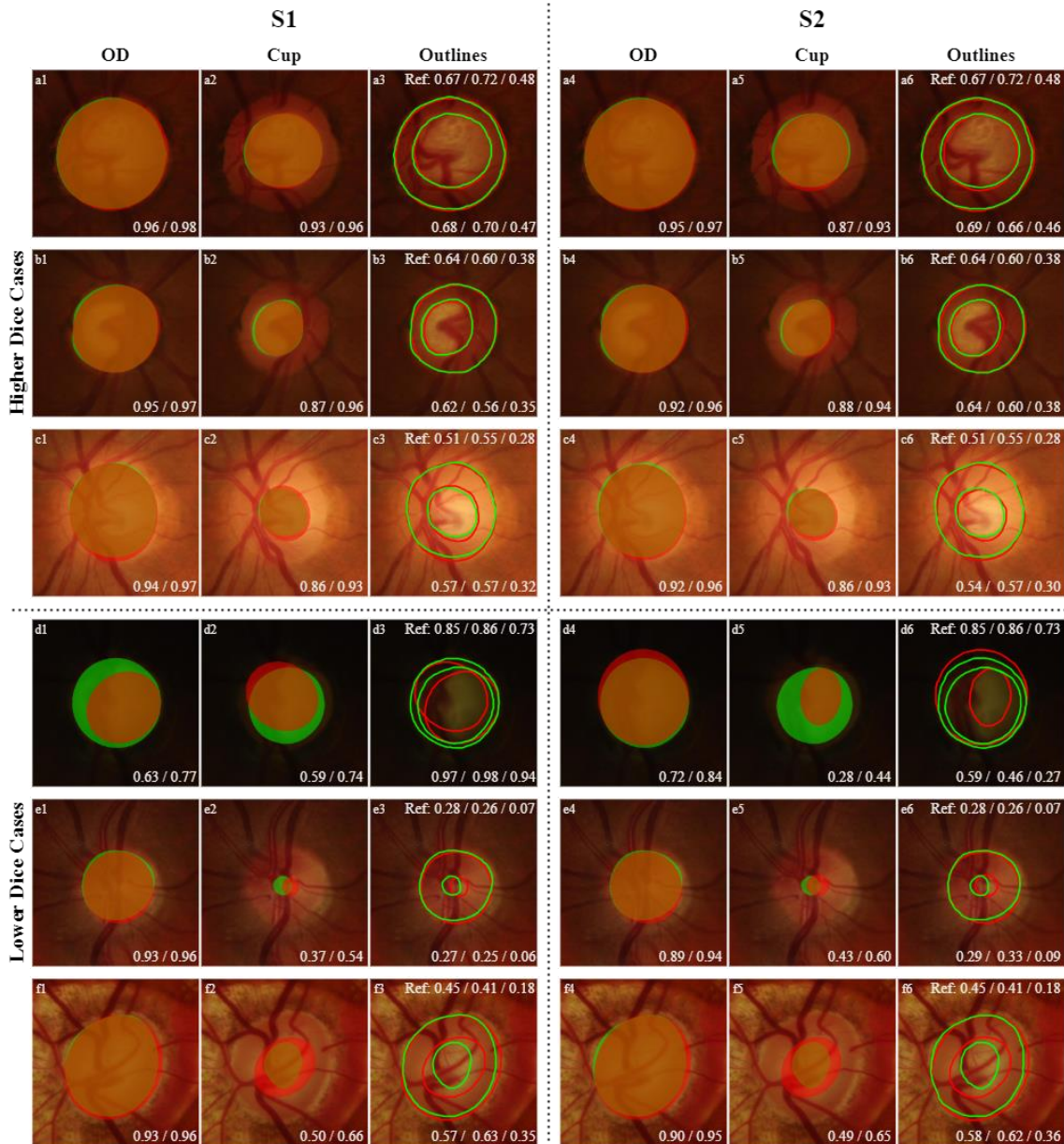


Figura 33 Caixas de dados mais altas e caixas de dados mais baixas para cada modelo para segmentação de disco e copo com contornos finais do disco e do copo para o K-Fold CVDB. O traçado verde representa as máscaras e contornos da Ref, e vermelho representa as máscaras e contornos das previsões dos modelos. Quanto mais baixo canto direito mostra a média de IoU/Dice para OD e segmentação de copo para cada dobra em cada modelo com o respectivo desvio padrão; as colunas “Outlines” na parte superior são os valores de Ref do CDRs (VCDR/HCDR/ACDR), e a parte inferior das imagens mostra os resultados dos CDRs dos modelos na mesma ordem que a descrita para a Ref.

Os dois modelos utilizados alcançaram resultados da literatura para a segmentação, e o resultado foi semelhante à classificação de glaucoma baseada no CDR com as máscaras Ref, indicando que esses tipos de modelos podem diminuir os problemas em tarefas intensivas e subjetivas, ou seja, a segmentação do disco e do copo, proporcionando um

resultado mais consistente. Para complementar os indicadores CDR, devem ser realizados exames complementares para diagnóstico final utilizando, por exemplo, valores de PIO, dados de anamnese e registros. Outro problema é a pequena margem nos limiares de CDRs, resultando numa potencial classificação arbitrária; para resolver este obstáculo, mais classes de diagnósticos podem ser adicionadas com base em CDRs, como nos casos suspeitos de glaucoma com amostras nas quais o valor do CDR mal passa ou atinge o limite.

6.3.3 Métodos de classificação em um banco de dados privado.

Para rastrear o glaucoma em amostras privadas, apenas modelos de classificação foram aplicados no banco de dados privado, uma vez que naquele momento não havia um conjunto "ground truth" para a aplicação de técnicas de segmentação. Para a classificação, a mesma abordagem CV K-fold foi aplicada a um banco de dados privado de imagens D-Eye (*Portable Retinal Imaging System*) com resolução mais baixa. O objetivo era verificar se a aplicação dos métodos de classificação às imagens adquiridas por dispositivos móveis poderia alcançar resultados semelhantes aos obtidos através de imagens de alta resolução capturadas por equipamentos clínicos. Isso daria algum crédito ao uso da portabilidade para o processo de triagem de glaucoma, expandindo-o para mais pessoas e prevenindo os casos de glaucoma. Como vimos no capítulo IV, este banco de dados foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Aberta de Lisboa e pelo Ministério da Saúde do Brasil após o envio da informação DW/2018 de 21-02-2019 fornecido pelo Comitê Brasileiro de Ética em Pesquisa. Este banco de dados consiste em imagens D-Eye coletadas entre outubro de 2018 e março de 2020 em pacientes com idade acima de 40 anos, tratados ou não para glaucoma; que aceitaram protocolos da pesquisa e permitiram o uso de dados para estudos com aplicações de métodos automatizados de rastreamento de glaucoma.

As imagens foram obtidas usando uma lente de D-Eye acoplada à câmera de um iPhone 6S, que permite gravar um vídeo curto em diferentes incidências, armazenar no formato .mp4. As imagens contidas nos vídeos tinham 1080 × 1920 pixels de resolução e foram submetidas ao mesmo tratamento de pré-processamento descrito para rastrear o

glaucoma, os bancos de dados públicos foram selecionados, e o disco recortado e centralizado, obtendo-se dimensões de 512×512 . Do banco de dados, foram selecionadas 347 imagens, das quais 293 foram classificadas como normais e 54 como glaucomatosas.

Para a classificação, por se tratar de um banco de dados pequeno, foi aplicado o K-fold CV com um *leave-one-out* definido para a classificação de redes neurais. Cada banco de dados foi dividido em cinco grupos, com 49 amostras normais e 9 amostras glaucomatosas. O conjunto com 48 amostras normais e 9 glaucomatosas, foi usado para validar os modelos após o treinamento. Para treinar as CNNs, foram utilizados os mesmos modelos de classificação pré-treinados, nomeadamente, C1, C2 e C3. Os resultados foram apresentados na Tabela 21.

Tabela 21 Resultados para os modelos com CV de dobra K para cada conjunto de teste de cada dobra com a média dos resultados dos modelos para os 5 grupos e o desvio padrão.

Model	Acc	Sen	Spe	AUC	F1-Score
C1	0.87 (± 0.03)	0.36 (± 0.11)	0.96 (± 0.03)	0.82 (± 0.05)	0.45 (± 0.10)
C2	0.86 (± 0.02)	0.16 (± 0.11)	0.99 (± 0.02)	0.84 (± 0.06)	0.24 (± 0.16)
C3	0.87 (± 0.05)	0.47 (± 0.15)	0.94 (± 0.07)	0.87 (± 0.05)	0.52 (± 0.14)

Os modelos obtiveram altos valores de AUC e especificidade, mas baixa sensibilidade e resultados F1-score, demonstrando dificuldade em classificar as amostras glaucomatosas desde que faltou uma representação suficiente de amostras de glaucoma, e a maioria dessas imagens foram classificadas com base no registro clínico, história familiar e valores de PIO. As imagens de glaucoma não mostraram padrões consistentes que indicassem a incidência de glaucoma diretamente na imagem. Para validar o desempenho do modelo, cada um foi testado com o banco de dados *leave-one-out*, e os resultados foram apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 Resultados para os modelos em K-fold CV para o teste *leave-one-out* definido com a respectiva média e desvio padrão para os 5 grupos de cada modelo para o banco de dados privado.

Modelo	Acc	Sen	Spe	AUC	F1-Score
C1	0.85 (± 0.02)	0.36 (± 0.16)	0.95 (± 0.01)	0.79 (± 0.04)	0.42 (± 0.14)
C2	0.85 (± 0.04)	0.29 (± 0.05)	0.95 (± 0.05)	0.77 (± 0.22)	0.38 (± 0.07)
C3	0.85 (± 0.04)	0.49 (± 0.22)	0.92 (± 0.08)	0.80 (± 0.07)	0.49 (± 0.10)

Na Figura 34, a imagem ilustra um caso de glaucoma com opacidade de catarata que piora a qualidade geral da imagem. No entanto, o modelo C3 previu a amostra corretamente. O mapa de ativação aponta para uma região periférica com a presença de vasos, mas o ponto que indica a incidência de glaucoma está localizada no centro da zona de escavação. Outros bons exemplos têm um foco ruim na região de interesse são as imagens Figura 34 b, c, onde a previsão de saída foi classificada corretamente, mas o mapa de ativação aponta para uma zona excêntrica em vez de focar na área do copo.

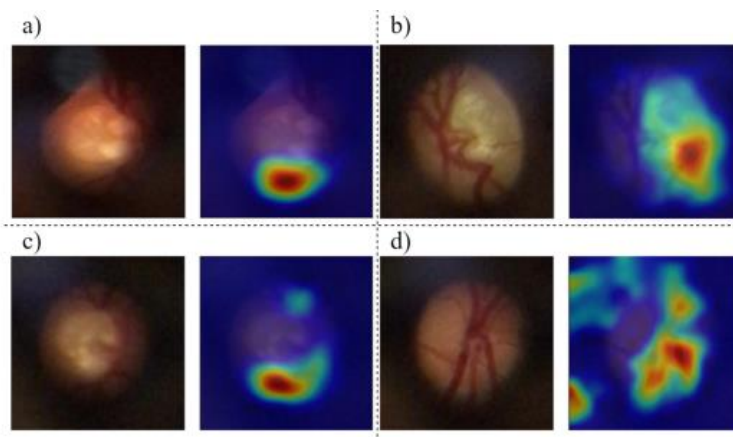


Figura 34 Mapas de ativação para imagens privadas dos modelos CV. A importância é indicada por tons enfatizados na seguinte ordem, do mais importante para o menos importante: vermelho, laranja, amarelo, verde, azul. Todas as imagens relatam casos de glaucoma (a–d).

A Figura 34c mostra um reconhecimento ligeiramente melhor da zona central, mas os modelos se concentram nos vasos e não no copo óptico. As CNNs fornecem informações diagnósticas, mas têm um foco excêntrico (nos vasos) em vez de focar na área central (do disco óptico).

As CNNs podem ajudar os médicos a expandir e acelerar o início triagem de glaucoma. Este banco de dados não tem representação visual de amostras de glaucoma uma vez que a maioria das imagens de glaucoma coletadas não apresentam sinais visuais de glaucoma, e os diagnósticos foram feitos com base em outras indicações, como PIO, prontuários e história familiar, como mencionado anteriormente. Para melhorar os resultados, seria necessário um banco de dados mais balanceado com um número maior de amostras de glaucoma com padrões visuais e indicadores que evidenciassem a

presença de glaucoma. Outra forma de obter melhores resultados seria utilizar outros tipos de dados clínicos em redes neurais para complementar os dados de imagem.

6.4 Nota Conclusiva

O glaucoma tem alta incidência em todo o mundo. Por se tratar de uma doença geralmente assintomática, é frequentemente detectada numa fase tardia e o tratamento médico é instituído para estabilizar a progressão e não para reverter a perda visual. Por isso a prevenção é a forma mais eficaz para evitar a perda visual. O rastreio do glaucoma é realizado em centros clínicos por médicos especializados por instrumentos caros e em muitos locais há falta de ferramentas e dificuldade de acesso populacional. O rastreamento em massa é demorado e, na maioria das vezes, subjetivo, principalmente nas fases iniciais (com escavações pequenas), dependendo da experiência do oftalmologista. Por esta razão, diferentes abordagens usando CNNs podem ajudar expandir o rastreamento em massa, economizando tempo e dinheiro e ajudar a equipe médica realizar triagens mais confiáveis com decisões mais consistentes, agilizando o processo e aliviando trabalho duro e repetitivo.

Todos os modelos de classificação alcançaram resultados semelhantes aos dos métodos de última geração, com o modelo Xception mostrando um desempenho geral melhor. Os modelos da CNN para classificação, ao contrário do CDR e do método de segmentação, são “caixas pretas”; pois não fornecem uma representação visual de suas decisões. Assim, neste trabalho, os mapas de ativação do modelo foram apresentados para fornecer interpretações visuais e analisar a classificação do modelo, ajudando assim especialistas médicos entenderem a decisão da CNN. Uma análise cuidadosa revela que, neste caso, as CNNs focaram no centro do disco e no copo, reforçando a importância da área de escavação como um indicador da presença de glaucoma. Em outros casos, os mapas de ativação focaram nos vasos retinianos que, na maioria das vezes, não se correlacionam com a incidência de glaucoma.

Como o CDR é um indicador muito utilizado na área de oftalmologia, métodos de segmentação foram aplicados como classificadores após a classificação baseada neste indicador. Segmentar o copo óptico é mais difícil do que segmentar o disco óptico, que

não costuma ter um limite bem definido para ajudar na segmentação, tornando difícil para os médicos realizarem esta tarefa. Por esta razão, as CNNs provaram ser úteis para facilitar uma tarefa subjetiva e difícil que depende muito da experiência do oftalmologista. Os CDRs calculados através das máscaras segmentadas foram muito próximos aos CDRs de referência (segmentados por especialistas), reforçando que as CNNs podem realizar uma avaliação semelhante àquela realizada por um clínico. O modelo que produziu os melhores resultados gerais para essas tarefas foi o Inception V3, espinha dorsal da U-Net, com desempenho ligeiramente melhor para diferentes CDRs. Uma maneira de melhorar a classificação baseada em cálculos de CDR foi usar uma classe adicional em vez de classificação binária, fornecendo uma margem extra para o limite. Os métodos de classificação foram aplicados a amostra de dados privada, e os resultados foram promissores, pois o sistema composto pela lente utilizada (D-Eye) e smartphone é barato, portátil e pode expandir a acessibilidade e acelerar o rastreamento em massa. O modelo com os melhores resultados no banco de dados privado foi o Inception ResNet V2, que teve maior sensibilidade em relação aos demais modelos. O modelo Xception alcançou resultados de AUC semelhantes, mas teve uma sensibilidade mais baixa em comparação com o Inception ResNet V2. Os resultados de classificação de imagens neste banco de dados privado foram promissores, mas não alcançaram a sensibilidade dos modelos treinados com bancos de dados públicos. A classificação do modelo pode facilitar o rastreamento em massa com imagens coletadas por lentes acopladas a dispositivos móveis, servindo como uma opinião extra ao fornecer mapas de ativação para explicar a decisão do modelo. Essas novas abordagens de coleta de imagens da retina com modelos de classificação CNN podem acelerar e contribuir para o rastreamento em massa, principalmente em áreas remotas, ajudando a redirecionar pessoas a centros médicos para prevenir o glaucoma o mais cedo possível.

CAPÍTULO VII - Uso de técnica de mosaico para detecção do glaucoma

Neste capítulo serão exploradas técnicas opcionais de pré-processamento para melhorar a área informativa das imagens de menor qualidade do disco óptico no rastreamento do glaucoma. Serão analisadas etapas de detecção e recorte das zonas de interesse (NO) nas amostras privadas e avaliada a aplicação de técnicas de mosaico nas amostras privadas (de baixa qualidade) e na base de dados FIRE (de melhor qualidade).

O conteúdo deste capítulo foi baseada no seguinte trabalho:

- **J. Camara**, B. Silva, A. Gouveia, I. M. Pires, P. Coelho, e A. Cunha, “Detection and Mosaicing Techniques for Low-Quality Retinal Videos”, *Sensors*, vol. 22, no 5, p. 2059, 2022. **(JCR: 3.58, Q2)**

7.1 Introdução

Os equipamentos médicos especializados para captação de imagens da cabeça do NO são utilizados para realizar o rastreamento do glaucoma, no entanto, como esse tipo de equipamento geralmente é caro e possui baixa portabilidade. Com o desenvolvimento da tecnologia e dos smartphones, surgiram novas opções de triagem portáteis e mais baratas, sendo uma delas o dispositivo D-Eye. Estes equipamentos associados a um smartphone apresentam menor qualidade e menor campo de visão do disco óptico no vídeo retiniano capturado, principalmente em imagens obtidas com a pupila sem dilatar, mas com qualidade suficiente para realizar uma pré-triagem médica.

A base de dados privada apresentada no Capítulo IV foi obtida com auxílio de uma lente D-Eye (Russo et al. 2015). Este dispositivo de baixo custo foi acoplado magneticamente a um smartphone e permitiu a captura vídeos da cabeça do NO com qualidade suficiente para realizar uma pré-triagem, mesmo com a pupila sem dilatar e deste modo, com a vantagem adicional de oferecer maior conforto ao paciente. No entanto, da mesma forma que as técnicas para observação direta do disco óptico (oftalmoscopia direta, biomicroscopia de fundo, descritas no capítulo II), não traz a necessária qualidade quando usada em olhos com pupilas pequenas, em olhos com opacidade de meios (ceratite, catarata), ou seja, apresenta desvantagem de oferecer um campo de visão menor e imagens de menor qualidade em comparação aos retinógrafos. A angulação do sistema D-EYE/smartphone na fenda pupilar é uma estratégia para visualizar regiões mais periféricas da cabeça do NO e melhorar em parte a limitação física da pupila nas

imagens. Um exemplo de imagem capturada pelo D-Eye é apresentada na Figura 35. Imagem adquirida com lente D-Eye (esquerda) e imagem do banco de dados público FIRE a direita (Hernandez-Matas et al., 2017).

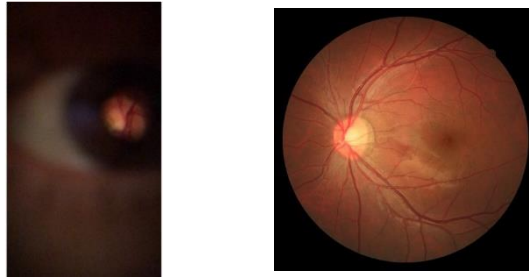


Figura 35 Imagem adquirida com lente D-Eye (esquerda) e imagem do banco de dados público FIRE a direita (Hernandez-Matas et al., 2017).

Ao compará-las é possível observar que a figura esquerda mostra apenas uma pequena parcela da informação da área do nervo óptico essencial para o diagnóstico médico. Além disso, as partes do segmento anterior do olho restantes na imagem podem ser descartadas. Em comparação com a imagem à direita, onde há uma área informativa mais ampla com melhor qualidade de imagem coletada do banco de dados público FIRE (Hernandez-Matas et al. 2017), e apresenta um exemplo de captura de imagens obtidas por um dispositivo profissional. Como contribuição, este capítulo apresenta metodologias visando duas tarefas:

- A primeira tarefa focada na detecção de imagens de retina de baixa resolução obtidas com um smartphone equipado com uma lente D-Eye. Aqui, dois métodos foram propostos e comparados: uma abordagem clássica de processamento de imagens e uma rede neural YOLO v4. Para explorar esta tarefa, foi utilizado um banco de dados privado apresentado por Zengin et al. (Zengin et al. 2020), descrito no item 4.3 desta dissertação, contendo 26 vídeos do disco óptico, com imagens de menor resolução, e dois subconjuntos, um com a localização da área retiniana visível e outro com segmentação de vasos;
- A segunda tarefa explorada é aplicar a técnica de mosaico nas amostras privadas para que se crie uma imagem com informações mais relevantes resultante da somatória de outras imagens provenientes algum vídeo retiniano. Foi explorado o modelo *Glampoints* proposto por Truong (Truong et al. 2019) aplicado às imagens resultantes da tarefa descrita anteriormente.

7.2 Trabalhos relacionados

Nesta seção, será feita uma breve apresentação de referências relevantes para este trabalho, separadas em algoritmos de Detecção de Objetos e Mosaico.

7.2.1 Detecção de Objetos

O principal objetivo desta técnica é determinar quais características mais importantes num conjunto de imagens devem constar na imagem ou vídeo de entrada e sua localização (Liu et al. 2020). Para cada objeto detectado, o algoritmo fornecerá uma caixa que vai delinear e identificar o objeto com um rótulo do nome da classe de destino. Estes podem ser divididos em detectores de dois estágios e detectores de um estágio.

Os detectores de dois estágios são detectores de objetos divididos em duas fases individuais, incluindo a região proposta e a classificação. O primeiro passo irá propor áreas da imagem de entrada onde é mais provável conter um objeto. Na segunda etapa, as características das regiões selecionadas (pela etapa da região proposta) serão extraídas para atribuir uma classificação aos objetos encontrados.

Diferentemente do modelo anterior, a saída dos detectores de um estágio resulta em um único estágio, ou seja, estes não possuem a etapa do algoritmo de proposta de região. Devido ao menor número de estágios desse método, esse tipo de detector geralmente atinge velocidades de detecção mais altas quando comparado aos detectores de dois estágios (Jiao et al. 2019). Ainda assim, terá menor precisão na detecção de objetos de menor tamanho (Liu et al. 2020).

Em particular, YOLO (You Only Look Once) (Redmon et al. 2016) é uma arquitetura de um estágio usada para detecção de objetos. Foi proposto em 2015 e teve várias versões que melhoraram sua velocidade e precisão. Essa rede divide a imagem em uma grade $S \times S$. Na Figura 36 (esquerda) essa divisão é representada com S igual a 3. Cada uma dessas células terá uma caixa delimitadora B prevista; da mesma forma, na Figura 36 (meio), cada célula tem duas caixas delimitadoras - B é igual a 2. O limite de cada caixa delimitadora pode cruzar a borda da célula desde que seu centro permaneça dentro da célula. Depois de prever todas as caixas delimitadoras, um limite exclui achados mal delimitados. Isso faz com que apenas as previsões com uma pontuação de alta confiança

não sejam suprimidas. Em seguida, é aplicada uma suspensão *non-max* para remover caixas duplicadas. A Figura 36 (direita) mostra qual deve ser o resultado.

Todas as caixas delimitadoras codificadas terão cinco valores em sua saída: um para pontuação de confiança e quatro números para definir os limites da caixa delimitadora. Para cada célula, o resultado também conterá um número C de valores que dá ao objeto detectado a probabilidade de pertencer a cada classe particular. Em suma, a saída será um tensor de $S \times S \times ((x, y, h, w, pc) \times B + C)$, onde:

$S \times S$ é o número de colunas/linhas em que a imagem é dividida;

x, y são as coordenadas do centro da caixa delimitadora;

h, w são a altura e a largura, respectivamente, da caixa delimitadora. Esses valores variam de 0 a 1 como proporção da altura ou largura da imagem;

pc é a pontuação de confiança, a probabilidade de uma caixa delimitadora conter um objeto;

B é o número de caixa delimitadora que cada célula contém;

C é o número de classes que o modelo é treinado para detectar. Retornará a probabilidade de cada célula conter um objeto.

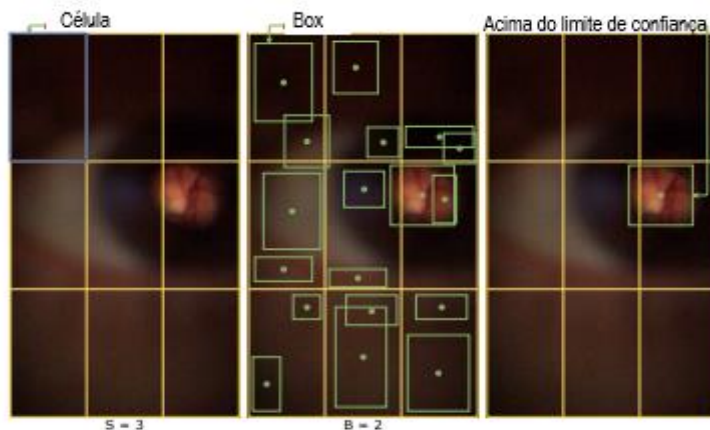


Figura 36 Previsão de caixas delimitadoras YOLO: Divisão da grade de entrada (esquerda); Previsão de caixa delimitadora (meio); Exclusão de caixas delimitadoras de baixa confiança (direita).

7.2.2 Mosaico

O mosaico é uma técnica usada para mesclar várias imagens em uma única (Patton et al. 2006). Esse método é normalmente dividido em duas etapas, registro de imagem e mesclagem de imagem. Embora exista uma vasta literatura sobre ambas as etapas, o registro das imagens é considerado a etapa fundamental, pois é impossível prosseguir para a segunda etapa sem o alinhamento das imagens. Devido a essa particularidade do mosaico, um foco maior será aplicado à descrição do registro de imagens, e a mesclagem de imagens será apenas brevemente descrita.

Na etapa de registro de imagens a partir de duas imagens, o algoritmo transforma uma para combinar semelhanças entre elas no mesmo referencial. Antes do surgimento das redes neurais convolucionais em 2012, o registro de imagens era feito através de abordagens tradicionais baseadas em recursos. Normalmente consistia em encontrar pontos chave (semelhanças) entre quadros quase consecutivos e, em seguida, descrever cada um deles usando, por exemplo, SIFT ou outros métodos. Independentemente da abordagem, após a detecção e caracterização de cada ponto, era feito o casamento das duas imagens para obter a correspondência correta dos pontos.

Com base nas correspondências, era realizado um *warp* em uma das imagens para tivesse proporções iguais de objetos e colocada no mesmo sistema de coordenadas. A seguir, eram extraídos pontos chave das imagens para produzir um mosaico útil e significativo, ou seja, encontrar pontos de correspondência suficientes nas imagens de entrada para mesclar.

O GLAMpoints (Truong et al. 2019) é um detector de ponto chave e usa root-SIFT para fazer a descrição dos pontos de interesse. Uma vantagem dessa rede é que ela usa aprendizado não supervisionado. Em seguida, é aplicada uma transformação para cada imagem do banco de dados, obtendo-se duas imagens e uma matriz homográfica entre elas como ground truth. Os autores apontam problemas em outros detectores como a enorme quantidade de pontos chave com falsas correspondências, mas bons resultados do GLAMpoints em relação aos demais. Infelizmente, falta um banco de dados público para comparação de resultados e de uma métrica para saber se a saída da rede tem um bom resultado.

Após o registro, a sobreposição das imagens transformadas precisa de mais atenção. As bordas das imagens precisarão ser suavizadas devido a diferentes de intensidades de cores ou irregularidades na transição entre elas. Essa etapa é conhecida como mesclagem de imagens ou costura e pode ser dividida em quatro classes: com base em enevoamento, com base em pirâmide, base de gradiente e mesclagem ótima com base em costura, conforme apresentado em (Ghosh e Kaabouch 2016; T. Melo, Mendonça, e Campilho 2018).

7.3 Materiais e Métodos

A Figura 37 apresenta um diagrama com a visão geral da metodologia usada neste trabalho.

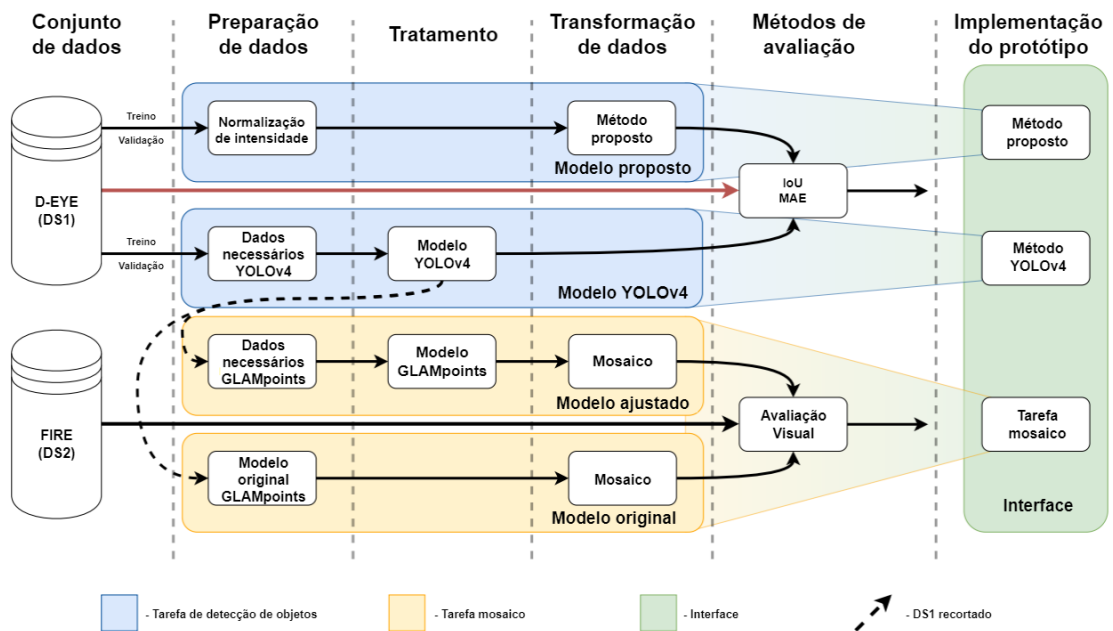


Figura 37 Diagrama da metodologia utilizada.

Foram desenvolvidos dois métodos diferentes para a tarefa de detecção da cabeça do NO aplicada a imagens baseadas em D-Eye. O primeiro é baseado em uma abordagem clássica de processamento de imagens e, durante este trabalho, será denominado “método proposto”. O segundo método de detecção de objetos foi implementado utilizando uma rede de última geração, a YOLOv4.

Para a tarefa de mosaico, desenvolvemos também duas abordagens. Na primeira denominada “modelo de ajuste fino” no qual foi feito um ajuste fino do modelo

GLAMpoints original (Truong et al. 2019), treinado e disponibilizado. Foi utilizada a área da cabeça do NO de cada quadro do banco de dados privado (DS1) para realizar esta tarefa. Na segunda abordagem (denominada “modelo original”), o modelo GLAMpoints original foi usado para deformar imagens recortadas do banco de dados privado e para executar a tarefa de mosaico dos vídeos.

7.3.1 Conjuntos de dados

Dois bancos de dados foram usados no desenvolvimento deste trabalho. Um foi o banco de dados privado (Zengin et al. 2020), e o outro foi um público: banco de dados FIRE (Hernandez-Matas et al. 2017).

O banco de dados privado será denominado DS1 ao longo deste documento, contendo 26 vídeos retinianos de baixa resolução do disco óptico com resolução de 1920 × 1080 pixels, é mostrado com a localização da área visível da retina. O banco de dados é dividido em pastas conforme indicado na Tabela 23. O número de imagens que constitui o DS1 não foi proporcional ao número de vídeos porque alguns apresentaram falta de qualidade, em termos de foco ou falta de iluminação, ou de informação, por exemplo, quando o olho do paciente estava fechado. O DS1 foi usada nos algoritmos de detecção e mosaico de objetos analisados neste trabalho para treinamento e avaliação.

Tabela 23 Divisão do banco de dados privado em conjuntos de treinamento, validação e teste – adaptado de (ZENGIN et al., 2020)

	Resolução (pixels)	Treinamento	Validação	Teste
DS1	1920 × 1080	18 vídeos; 3881 imagens	3 vídeos; 776 imagens	5 vídeos; 1375 imagens

O banco de dados FIRE (Hernandez-Matas et al. 2017) será denominado DS2 ao longo deste documento. Possui 134 pares de imagens com campo de 45 graus e resolução de 2912 × 2912 pixels. Esses pares de imagens serão divididos em três categorias considerando suas alterações anatômicas e seu nível de sobreposição. A categoria S possui 71 pares de imagens com sobreposição aumentada e pequenas alterações anatômicas entre as imagens. A categoria P compreende 49 pares, e as imagens apresentam sobreposição reduzida em relação à categoria S e mantêm pequenas

variações entre as imagens. Os últimos 14 pares estão na categoria A. Têm maior sobreposição e alterações anatômicas significativas entre as imagens. A Tabela 24 resume a separação de categorias.

Tabela 24 Divisão do banco de dados público do FIRE em categorias.

	Resolução (pixels)	Categoria S	Categoria P	Categoria A
DS2	2912 × 2912	71 pares	49 pares	14 pares

No DS2 foi aplicado o algoritmo de mosaico para avaliação visual dos modelos GLAMPpoints. Como esse modelo não foi usado para nenhum treinamento de modelo NN, a divisão da pasta em treinar, validar e testar foi desnecessária para esse banco de dados.

7.3.2 Preparação de dados

A etapa de preparação de dados é onde todos os dados necessários serão organizados e preparados para implementar os métodos em análise. As duas técnicas implementadas para detecção da cabeça do NO são bastante diferentes uma da outra, e necessita diversificação na preparação dos dados. Para a tarefa de detecção de objetos, foi utilizado apenas o banco de dados DS1.

7.3.2.1 Método proposto

Devido à intensidade irregular de coloração e iluminação das imagens DS1, foi proposta a normalização da intensidade de todas as imagens. Este processo preparou e transformou os dados para se obter um melhor resultado geral. Com base na abordagem (T. Melo et al. 2018), foi feita a normalização de todas as intensidades médias das imagens do banco de dados. A normalização de cada imagem foi descrita na Equação (10). Para realizar a tarefa de normalização, primeiramente, foi calculada a intensidade média de cada imagem analisada, (I_{xmean}). Então, foi calculada a média mais baixa das intensidades, (I_{min}). Esse valor dividido pela intensidade média de pixels de cada imagem, obteve-se uma lista de valores de proporção. Cada um destes valores foi multiplicado por sua imagem correspondente (Fig_x na equação 10), obtendo-se uma imagem normalizada (Fig_{xnorm}).

$$Fig_{x_{norm}} = \frac{I_{min}}{I_{x_{mean}}} \quad (10)$$

Este processo alterou a intensidade de todas as imagens para o mesmo valor em cada quadro. Essa tarefa pode demorar um pouco para ser concluída se muitas fotos estiverem sendo processadas, mas trará melhores resultados.

7.3.2.2 Rede Yolo V4

Ao contrário da abordagem clássica do método proposto, as redes neurais são robustas às mudanças de intensidade da imagem. Se o modelo for bem treinado, os resultados esperados serão tipicamente melhores do que aqueles baseados em transformações de imagem. Para um modelo treinado de forma personalizada, é necessária uma preparação de dados específica e dependente da estrutura.

Para treinar o modelo YOLO v4 corretamente, a configuração original (arquivo .cfg), fornecida pelo autor foi atualizada. Primeiramente, o parâmetro de lote foi definido como 64 e as subdivisões como 16. Em seguida, os valores de largura e altura foram determinados com 416 pixels, um valor padrão. As alterações restantes foram feitas com base no número de classes de objetos necessárias para detectar. Neste caso, pretende-se encontrar apenas um objeto, o disco óptico, por isso o número de classes foi definido como 1. Na seção de três camadas convolucionais, os valores de max batches, passos e filtros foram alterados antes das camadas YOLO. O valor max batches foi definido pela multiplicação do número de classes por 2000, mas esse valor nunca deve ser inferior a 6000. Dessa forma, foi descrito como 6000. O parâmetro *steps* possui dois valores. O menor deve ser equivalente a 80% de max batches e o maior deve ser igual a 90% de max batches. Assim, eles foram definidos como 4800 e 5400. O valor dos filtros foi obtido pela multiplicação do número de classes mais cinco por três. O valor dos filtros para uma classe é 18.

7.3.2.3 Mosaico

A tarefa de mosaico usou dois conjuntos de dados, DS1 e DS2, para implementar a metodologia descrita neste capítulo. Foi utilizada apenas a área retiniana das imagens DS1 para ajustar o modelo original do GLAMpoints. Em seguida, a rede YOLOv4 foi usada para identificar e recortar as regiões do disco óptico de todas as imagens de DS1. Por

fim, as imagens foram recortadas e foi adicionado *padding* a todas as imagens que possuem o mesmo tamanho espacial de 400×400 pixels, mantendo o tamanho e a escala originais da retina (corresponde ao *Cropped DS1* da Figura 37). A Figura 38 apresenta um exemplo de quais informações foram consideradas importantes das imagens D-Eye para realizar a tarefa de mosaico.

O banco de dados DS2 foi redimensionado para 15% do seu tamanho original, semelhante à abordagem apresentada no Truong et al. (Truong et al. 2019) para melhorar o desempenho computacional. Como resultado, todas as imagens foram redimensionadas para o tamanho de 436×436 pixels. Este banco de dados foi usado apenas para a avaliação visual dos modelos de mosaico.

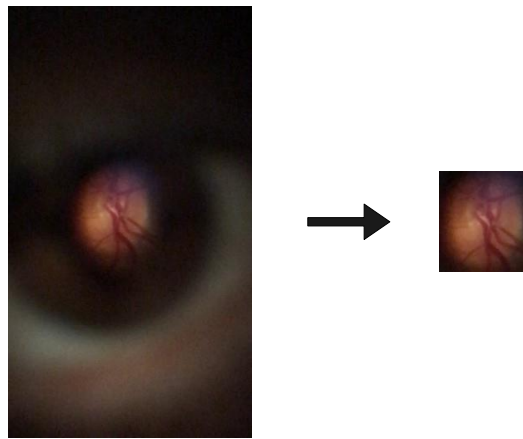


Figura 38 Exemplo de como as imagens do D-Eye foram cortadas. À esquerda é apresentada uma imagem D-Eye e à direita é apresentado o resultado após a preparação dos dados.

7.3.3 Treinamento

Neste trabalho foram treinados dois modelos, a rede YOLO v4 para a tarefa de detecção de objetos e a rede GLAMpoints para detecção de *pontos-chave* para aplicação em uma técnica de mosaico. Ambos os modelos foram treinados usando o Google Colab. O conjuntos de dados *ground truth* e os arquivos de configuração da imagem foram todos enviados para o Google Drive. Em seguida, foi instalada no Colab, o OpenCV, CUDA, CUDNN e Darknet. Por fim, o modelo YOLO v4 foi treinado com pesos pré-treinados do banco de dados COCO (Lin et al. 2014). Após o treinamento no Google Colab, os modelos foram salvos automaticamente no Google Drive, e foi obtido o gráfico mostrado na Figura 39, que representa a perda média versus o número de iterações. O treinamento do modelo foi interrompido após 3300 iterações.

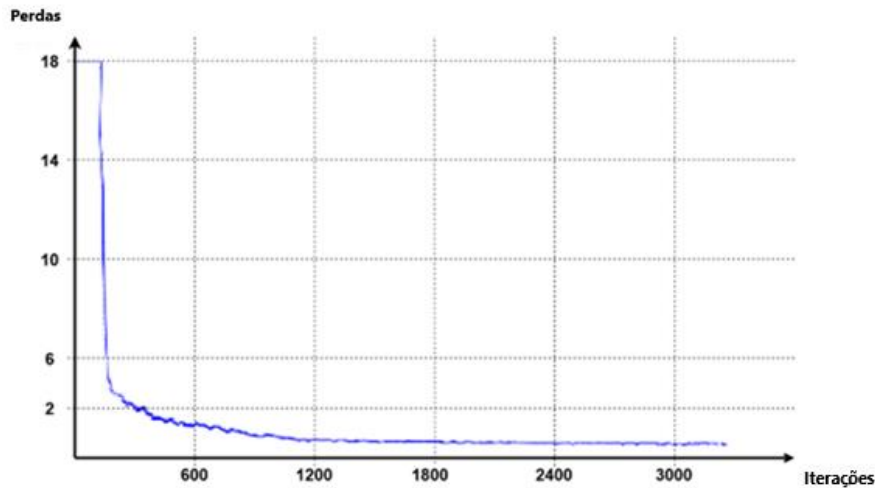


Figura 39 Gráfico de perda do treinamento do modelo YOLOv4.

Na tarefa de mosaico, o modelo original fornecido por Truong et al. foi ajustado com as imagens do disco óptico cortadas do DS1. Primeiro, o modelo YOLO v4, previamente treinado, foi usado para obter as coordenadas *Bounding Boxes (BB)* que localizaram as imagens da cabeça do NO. Em seguida, essas coordenadas foram usadas para recortar cada uma das imagens DS1, criando um banco de dados de DS1 apenas com as imagens do disco de baixa resolução (*Cropped DS1* na Figura 37).

A rede foi treinada várias vezes e, para a comparação dos resultados do treinamento, foi utilizada a ferramenta WandB (Anon [s.d.]-e), que permitiu o rastreamento nos resultados utilizando dados de treinamento. Como as imagens D-Eye tinham menos transformações quadro a quadro, não foi necessário realizar treinamentos de alta exigência (com altos valores de transformação). Dessa forma, foram realizadas várias sessões de treinamento com aumento controlado de dados, ativando e desativando os parâmetros apresentados na Tabela 25. Outros parâmetros foram mantidos constantes, por exemplo, o tamanho da imagem de 256×256 pixels, a taxa de aprendizado de 0,001 e o número de *épocs* como 14.

Tabela 25 Variações de vários parâmetros no treinamento de rede GLAMpoints

Nome	Uso de canal verde	Uso de Rotação	Uso de Escala	Uso de Perspectiva	Uso de Divisão
Treino 1	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Treino 2	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Treino 3	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Treino 4	Não	Não	Não	Sim	Sim
Treino 5	Não	Não	Não	Não	Sim
Treino 6	Não	Não	Sim	Sim	Não
Treino 7	Sim	Não	Não	Sim	Sim

Com a redução dos parâmetros de aumento de dados, houve menos transformações nas imagens, facilitando realizar a homografia no processo de treinamento, que se refletiu nos gráficos de perda mostrados na Figura 40, onde o treinamento com menos transformações apresentou uma convergência maior do que aqueles que usaram mais transformações.

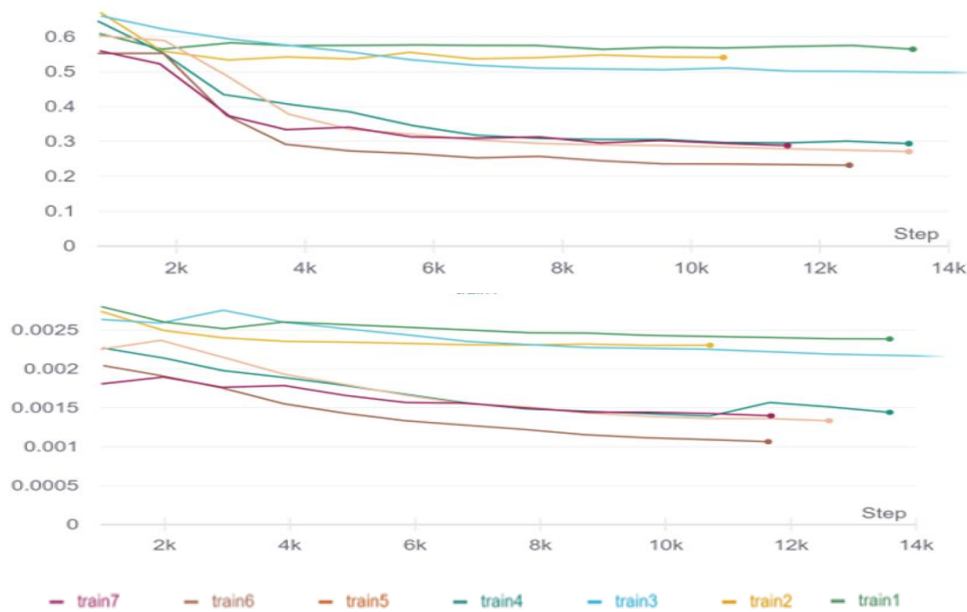


Figura 40 Gráfico de perdas no treinamento (superior) e gráfico de perdas na validação (inferior).

7.3.4 Transformação de dados

Esta etapa da seção de metodologia foi reservada para explicar as transformações adicionais dos dados, antes da etapa de avaliação. Após esta etapa foi completada a tarefa de detecção da cabeça do NO para ser analisada pela técnica de mosaico.

7.3.4.1. Método proposto

Na etapa de transformação de dados do método proposto, o objetivo era extrair a localização da cabeça do NO a partir das imagens normalizadas do DS1. Para extrair a localização da cabeça do NO, uma vez que tem uma forma circular nas imagens, optou-se por aplicar o algoritmo *Circle Hough Transform (CHT)* (Kimme, Ballard, e Sklansky 1975) às imagens. O *CHT* encontra centros e círculos de raio de imagens com arestas (contorno). Portanto, para encontrar a localização da cabeça do NO com o *CHT*, foi necessário transformar as fotos DS1 em imagens de contorno com as áreas da cabeça do NO destacadas.

Na primeira etapa, foi realizada a extração do canal vermelho no espaço de cores RGB após verificar que informações importantes foram mantidas no canal de cores. Na segunda etapa a imagem foi borrada antes de aplicar um limite. Este procedimento resultou em imagens com bordas mais suaves (que obtiveram melhores resultados após a aplicação de *CHT* em fases posteriores). O método de Otsu (Otsu 1979) foi escolhido na terceira etapa por ser um limiar adaptável. Ser adaptável significa que um valor de limite diferente será calculado automaticamente dependendo do perfil da imagem. O resultado desta etapa foi uma imagem binária, conforme apresentada no exemplo da Figura 41 (meio). Depois, no passo quatro, os contornos foram extraídos da imagem, gerando uma imagem binária com fundo branco e linhas pretas. As linhas da imagem marcavam a região da retina com um círculo bem definido, e as demais formas foram descartadas, à semelhança da Figura 41 (direita).



Figura 41 Exemplo de imagem onde foi aplicado o método proposto (esquerda); Resultado do limiar do Otsu (meio); Imagem de contorno após limiar adaptativo (direita).

Como a região da cabeça do NO é circular, foi possível aplicar um CHT e proceder à extração do local. O CHT emitiu as coordenadas do centro do círculo detectado e seu raio e a partir desses valores, obteve-se o quadrado que envolvia o círculo.

7.3.4.2. Mosaico

O mosaico é uma técnica que pode ser dividida em duas etapas principais: registro da imagem, onde são definidos os pontos-chave e as imagens são distorcidas, e mesclagem da imagem, onde as bordas da imagem são suavizadas.

O primeiro passo deste algoritmo de mosaico é normalizar as intensidades de todas as imagens. Esta etapa é feita para uma transição mais suave entre as bordas da imagem final. Após isso, é implementada a etapa de registro de imagens, que utiliza a rede *GLAMpoints* (Truong et al. 2019) para obter correspondências de pontos-chave entre duas imagens. Nesta rede, a descrição dos *pontos-chave* é feita usando *SIFT*. Estas duas imagens serão identificadas como “imagem base” utilizadas como referência e “imagem seguinte” que será deformada em correspondência às semelhanças entre as imagens. Como resultado, as duas imagens com semelhanças irão coincidir no mesmo referencial, sendo feita a etapa de registro da imagem.

O próximo passo é a mistura de imagens. Nesta etapa foi implementado o método baseado em caracterização apresentado por Melo et al. (T. Melo et al. 2018), que cria

duas máscaras ponderadas para obter uma aparência mais suave na transição entre as imagens. Primeiramente, encontra-se a interseção entre as imagens e, para cada pixel dentro da região de sobreposição, são aplicadas as Equações (2) e (3).

$$w1(x,y) = \begin{cases} 0 & \text{if } m1(x,y) = 0 \\ \frac{d2}{d1+d2} & \text{if } m1(x,y) = 1 \wedge R(x,y) = 1 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

$$w2(x,y) = \begin{cases} 0 & \text{if } m2(x,y) = 0 \\ \frac{d1}{d1+d2} & \text{if } m2(x,y) = 1 \wedge R(x,y) = 1 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3)$$

$$I(x,y) = w1(x,y) * I1(x,y) + w2(x,y) * I2(x,y) \quad (4)$$

Essas equações descrevem a distância euclidiana entre cada pixel e o pixel mais próximo dessa imagem fora da região de sobreposição. Após aplicar isso a todos os pixels de interseção é aplicada a Equação (4), que multiplica as máscaras ponderadas à sua imagem deformada correspondente para obter a imagem final com transições suaves, denominada como “imagem resultado”.

A Figura 42 apresenta o esquema geral descrito nos parágrafos anteriores para implementar a técnica de mosaico.

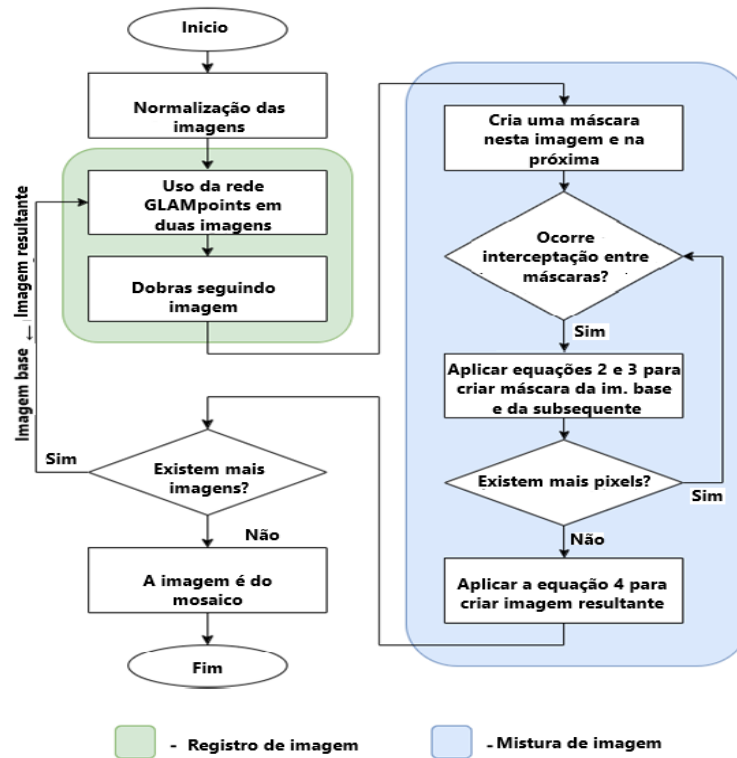


Figura 42 Fluxo da técnica do mosaico.

7.3.5 Avaliação

Os modelos usados para avaliar os métodos de detecção da cabeça do NO foram comparados pelas seguintes métricas: Erro Médio Absoluto (MAE) (Willmott e Matsuura 2005) e a Intersecção sobre União (IoU) (D. Zhou et al. 2019). Como o banco de dados privado inclui a *ground truth* com a localização de BB, e o método proposto e o *YOLO v4* também retornam BBs, foi possível apresentar os resultados comparativos dos métodos através das métricas citadas. No mosaico, não foi implementada uma avaliação quantitativa. Foi realizada apenas uma avaliação visual.

O erro médio absoluto é um cálculo simples. Em primeiro lugar, do valor *real* y_i é subtraído o valor previsto x_i , resultando em um erro previsto. Em seguida, esse erro previsto é calculado sua magnitude, transformando-o em um valor absoluto. Este procedimento é feito quatro vezes ($n = 4$) por imagem, uma para cada vértice das coordenadas da caixa delimitadora. Por fim, calcula-se o valor médio entre os quatro valores absolutos, resultando no valor MAE daquela imagem, conforme apresentado na Equação (5). Os resultados do MAE serão ponderados proporcionalmente por se tratar de uma operação linear. A pontuação resultante dessa métrica pode ir de zero a infinito,

e valores MAE mais baixos representam melhor desempenho do modelo. O valor médio de todas as contribuições é considerado o desempenho global do MAE do modelo.

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^n |y_i - x_i|}{n} \quad (5)$$

O valor MAE por si só não é suficiente para provar que um modelo está produzindo bons resultados. A Figura 43 demonstra um exemplo em que a caixa delimitadora da figura à direita foi mal anotada quando comparada à figura à esquerda (quadrado amarelo). Na Figura 43, à esquerda, todo o NO foi delimitado (quadrado vermelho), e na direita, parte da cabeça do NO foi recortada. Mesmo que o MAE seja menor (erroneamente indica melhor desempenho) na Figura 43 (direita), a implementação de métricas adicionais evita a análise errada dos resultados do MAE.

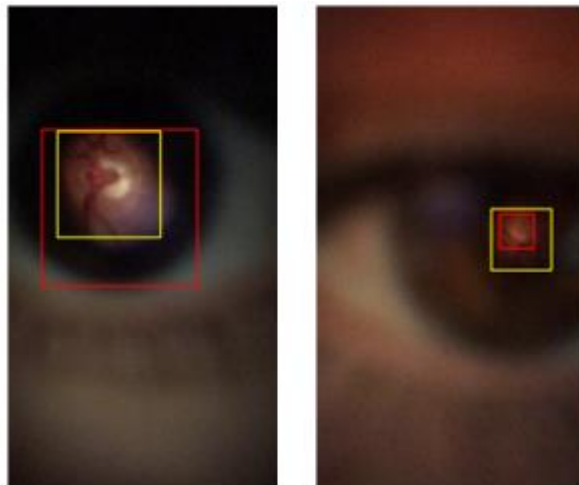


Figura 43 Comparação entre os resultados da métrica MAE e IoU: MAE = 103,0 e IoU = 0,45 (esquerda); MAE = 53,0 e IoU = 0,32 (direita).

A outra métrica selecionada foi IoU que calcula uma razão entre a área de sobreposição das amostras e a área de união de duas amostras finitas A e B. O valor de IoU varia entre zero e um e indica a porcentagem total da área BB que se sobrepõe. Valores mais altos representam melhor desempenho. Nesta equação, pode ser considerada a região de verdade e B a região resultante do método YOLO v4. A equação (4) calcula a IoU para cada imagem. O valor médio de todo o conjunto de imagens é considerado o desempenho global de IoU do modelo. Como mostra a Figura 43, essa métrica atribui o maior valor (melhor desempenho) à melhor imagem (Figura 43 do lado esquerdo).

Em resumo, as duas métricas se complementam. Enquanto o IoU indica quão boa é a previsão, o MAE indica os desvios da previsão.

7.4 Resultados e discussão

7.4.1 Detecção da cabeça do NO

Os resultados gerais do método proposto e o modelo treinado do YOLO v4 com DS1 e o de Zengin et al. (Zengin et al. 2020) foram comparados diretamente. Na tarefa de detecção do disco, com base na análise visual e nos valores de IoU, três faixas foram definidas para classificação de imagem: A classe de sucesso foi definida para imagens com IoU maior que 0,8. A classe aceitável foi atribuída para resultados de IoU entre 0,6 e 0,8 (incluídos). Por fim, a classe com falha foi atribuída às imagens com valor menor ou igual a 0,6. As Figura 44 e a Figura 46 apresentam vários exemplos imagens de base privada com caixas delimitadoras marcando regiões de interesse (ROIs), onde as caixas amarelas provém da anotação do *ground truth*. As caixas vermelhas são os resultados do método proposto, as caixas roxas são os resultados de (Zengin et al. 2020). As anotações e caixas azuis são as saídas da rede YOLO v4. A primeira coluna de cada uma dessas figuras apresenta os exemplos de classe de sucesso. Os exemplos de classe aceitáveis e os exemplos de classe com falha são exibidos na última coluna direita.

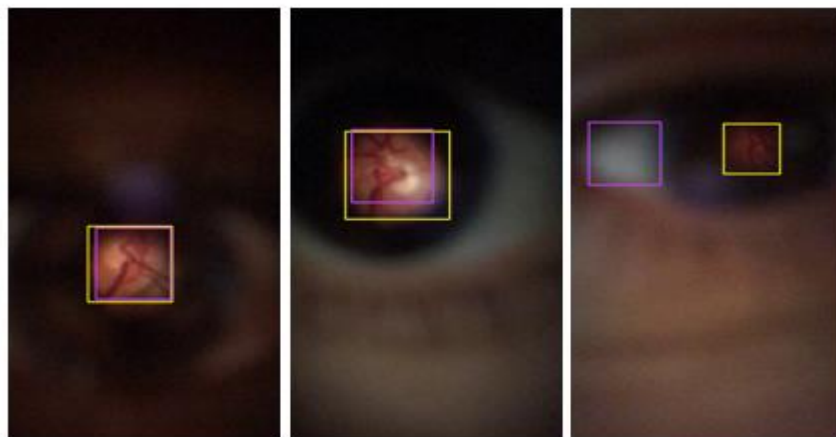


Figura 44 Exemplo de resultados visuais de caixas delimitadoras de Zengin et al. (ZENGIN et al., 2020). Classificação bem sucedida (esquerda); Classificação aceitável (meio); com falha na classificação (direita).

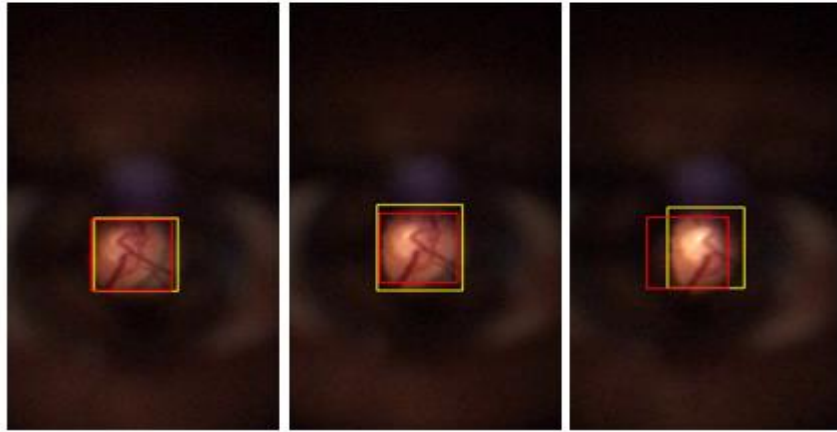


Figura 45 Exemplo de resultados visuais de caixas delimitadoras do método proposto. Classificação bem sucedida (esquerda); Classificação aceitável (meio); com falha na classificação (direita).

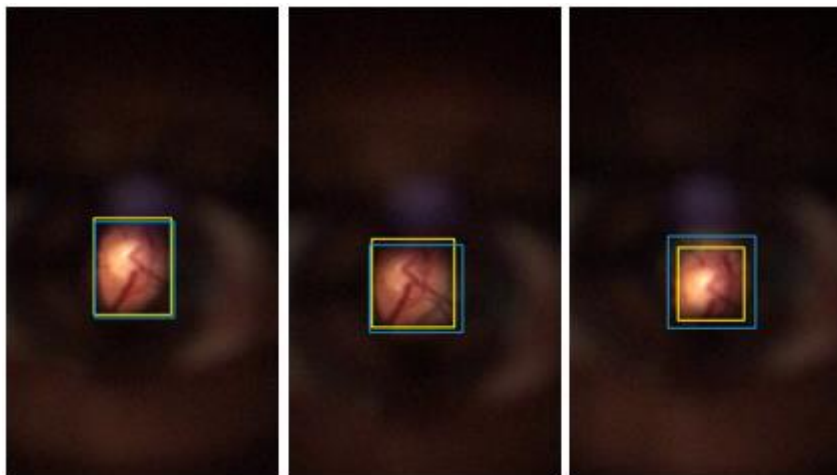


Figura 46 Exemplo de resultados visuais de caixas delimitadoras do YOLO v4. Classificação bem sucedida (esquerda); Classificação aceitável (meio); com falha na classificação (direita).

Observa-se que a maioria das imagens expressam bons resultados nos três métodos, apresentando BBs bastante semelhantes às do *ground truth* (em amarelo). Considerando as imagens intermediárias para a classificação aceitável pode-se observar um resultado visualmente ruim para Zengin et al. (Zengin et al. 2020), devido ao tamanho reduzido do BB quando comparado ao *ground truth*, sugerindo maior valor de MAE e menor valor de IoU. Para a coluna mais à direita, o erro de classificação mais aceitável seria do YOLO v4, onde uma boa porção da cabeça do NO foi detectada. Para o método proposto, há uma mudança na posição do BB, então o IoU deve ser ruim (ocorre devido aos maus resultados da transformação do *Circle Hough*, consequência das etapas de pré-processamento (do método proposto). O resultado da Figura 44

direita é um exemplo em que o método não foi capaz de detectar a área da cabeça do NO.

Com base nessas divisões de classes, foi compilada a Tabela 26, mostrando o número de imagens, o MAE médio e o IoU médio para cada classe de classificação, sendo os melhores resultados destacados em negrito. Como o banco de dados é o mesmo (DS1), uma comparação direta desses resultados foi realizada com o trabalho de Zengin (Zengin et al. 2020), descrito no ítem 4.3 desta dissertação.

Tabela 26 Resultados gerais (desvio médio e padrão) para que os métodos sejam comparados.

Ref.	Sucesso (IOU>0,8)				Aceitável (0,6<IOU<=0,8)				Falha (IOU<=0,6)			
	FA	FR(%)	MAE	IOU	FA	FR(%)	MAE	IOU	FA	FR(%)	MAE	IOU
Zengin	615	44.7	12.8	0.85	544	39.6	26.7	0.73	216	15.7	80.3	0.48
Nosso	562	40.9	13.5	0.85	627	45.6	26.2	0.73	186	13.5	74.0	0.48
Yolo v4	1075	78.2	11.1	0.88	299	21.8	25.7	0.75	1	0.1	40.3	0.60

Legenda: FA – Frequência Absoluta; FR – Frequência Relativa; Zengin - Zengin et al., 2020.

Em resumo, tanto o método proposto quanto o YOLO v4 trouxeram um resultado global aprimorado para o trabalho de Zengin (Zengin et al. 2020), e como esperado, a rede de detectores YOLO v4 destacou-se como a melhor abordagem.

7.4.2 Mosaico

Duas abordagens diferentes foram utilizadas para o procedimento de mosaico, que difere no modelo GLAMpoints. O primeiro foi um modelo ajustado aplicando o banco de dados recortado DS1, e o segundo foi usado o modelo original treinado por Truong et al. (Truong et al. 2019). Como dito anteriormente, o procedimento de mosaico pode ser dividido em tarefas de registro de imagem e combinação de imagem. A Figura 47 (esquerda) apresenta os resultados de uma etapa de registro de imagem entre três imagens DS2 (Hernandez-Matas et al. 2017) de alta qualidade. Esta imagem foi obtida aplicando a implementação de registro de imagem ao modelo GLAMpoints original. A etapa de mesclagem de imagens foi aplicada para eliminar as transições entre os discos ópticos, resultando na Figura 47 (direita). Este último apresentou uma transição mais suave ao agregar todas as contribuições.

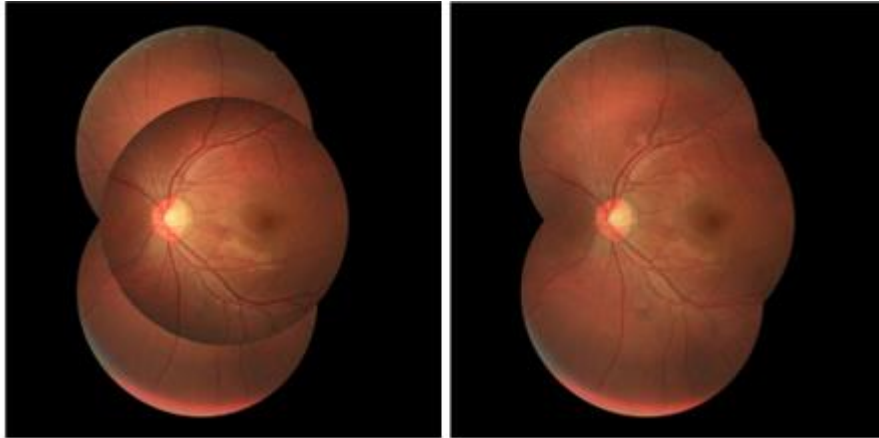


Figura 47 Resultado do mosaico obtido com o modelo original de *GLAMpoints* aplicado a três imagens do DS2: resultado do registro da imagem (esquerda) e resultado da combinação de imagens (direita).

A Figura 48 apresenta o resultado do mosaico executado com o modelo ajustado, aplicado às mesmas três imagens do banco de dados DS2. É possível observar que o modelo ajustado tornou os resultados bem piores do que o mostrado na Figura 49 (à direita). Usando o banco de dados DS1 recortado, o modelo ajustado regularizou os pesos do modelo para detectar pontos-chave em imagens com qualidade inferior, embora perdendo sua capacidade em detectar corretamente pontos-chave em imagens de qualidade superior como as do DS2.

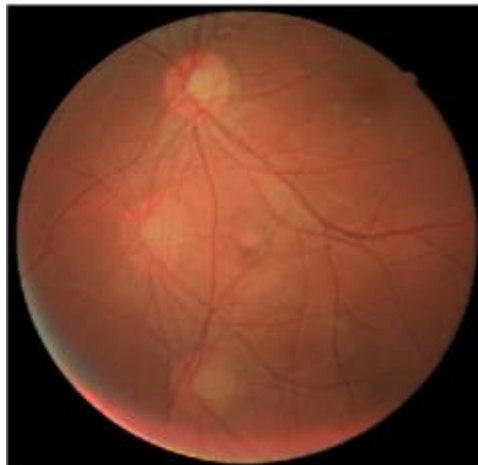


Figura 48 Resultado do mosaico obtido com o modelo ajustado de *GLAMpoints* aplicado às mesmas três imagens do DS2.

A Figura 49 apresenta a comparação entre o mosaico usando o modelo original e os modelos ajustados em imagens recortadas DS1. Como pode ser observado, o modelo original obteve melhores resultados visuais do que o ajustado. O modelo original do

GLAMpoints pôde facilmente encontrar pontos-chave nas fotos do DS2. Com o ajuste fino do modelo original, pretendia-se adaptar os pesos para encontrar pontos-chave no *cropped* DS1. Como pode ser observado, o conjunto de imagens de treinamento fornecido pode não ter sido suficiente para ajustar o modelo para encontrar pontos-chave relevantes nas imagens D-Eye, com piores resultados.

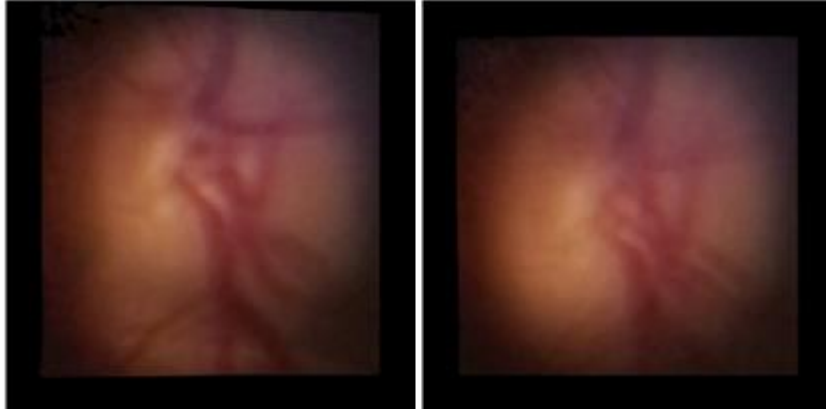


Figura 49 Comparação do mosaico aplicado as imagens recortadas do DS1: Usando o modelo original (esquerda) e usando o modelo ajustado (direita).

7.5 Nota conclusiva

Os equipamentos para captura de imagens da cabeça do NO são caros e, devido ao seu tamanho, possuem pouca portabilidade. O desenvolvimento da tecnologia trouxe novas alternativas de triagem que podem ser acopladas a smartphones, sendo um exemplo o dispositivo D-Eye. Comparado a equipamentos especializados, o D-Eye apresenta qualidade inferior no vídeo retiniano capturado, mas é suficiente para realizar uma pré-triagem médica. A ideia de usar o D-Eye ou tecnologias similares não substitui de forma alguma o diagnóstico médico, mas pode permitir que uma pessoa possa ser avaliada in loco. Muitas vezes, a pessoa em análise ainda não percebeu que possui falta de visão devido ao glaucoma. Essa pré-triagem vai auxiliar o especialista decidir sobre a necessidade de encaminhar o paciente a um centro especializado para fazer exames subsidiários.

Este trabalho contribuiu para implementar metodologias para uso mais eficaz das imagens de baixa qualidade obtidas por aparelhos de baixo custo, como as obtidas pelo

D-Eye (sem dilatar a pupila) acopladas a um smartphone 6S, extraindo informações úteis dos vídeos de retina D-Eye de baixa qualidade e depois mesclando vários quadros em um único. Este capítulo resume a metodologia utilizada e aborda alguns pontos que requerem atenção e análise futura.

A primeira contribuição foi avaliar métodos de detecção de objetos para extrair informações relevantes, ou seja, localização da cabeça do NO. A segunda contribuição foi criar uma espécie de imagem única para resumir diversas características de imagens dos vídeos do D-Eye. Tratou-se de uma tarefa essencial, pois um grande número de imagens obtidas pelo D-Eye não apresentavam informações relevantes, sendo necessário mesclar várias imagens recortadas do D-Eye para criar uma imagem única e mais informativa.

Na contribuição de detecção de objetos, dois métodos diferentes foram implementados com sucesso para a detecção da região da retina em imagens D-Eye. O primeiro foi baseado em uma abordagem de programação clássica usando CHT. A segundo treinando um modelo de YOLO v4 com o banco de dados privado (Zengin et al. 2020), analisada no Capítulo IV desta dissertação.

Ao comparar o desempenho dos dois métodos implementados com a detecção de objetos implementada por Zengin et al. (Zengin et al. 2020) percebeu-se uma melhora nas propostas da região. Nesse trabalho, Zengin et al. apresentaram resultados com IoU de 0,75 e desvio padrão de 0,14. O método proposto apresentou uma ligeira melhora, reduzindo o desvio padrão para 0,13. O modelo *YOLO v4* treinado obteve melhores resultados com IoU de 0,85 e desvio padrão de 0,07.

No mosaico, o processo foi dividido em duas etapas: registro de imagens e mesclagem de imagens. Primeiramente, no registro das imagens, os pontos-chave foram encontrados aplicando a rede *GLAMPpoints* (Truong et al. 2019) e depois descritos com o descritor SIFT. Em seguida, após a distorção das imagens para regularizar o mesmo sistema de coordenadas, foi aplicada a mesclagem de imagens para suavizar a transição entre elas, usando um método baseado em recursos. Houve falta de progresso nos resultados do modelo ajustado treinado com as imagens recortadas da área da retina

do banco de dados privado e necessita de aprimoramento do modelo para imagens D-Eye.

CAPÍTULO VIII - Conclusões e Trabalhos Futuros

Neste capítulo serão apresentadas conclusões sobre o uso de técnicas de aprendizado profundo para o rastreamento do glaucoma em imagens obtidas por smartphones acoplados a uma lente de baixo custo e propostas para trabalhos futuros.

O foco desta tese está relacionado a possibilidade de rastrear o glaucoma através de técnicas automatizadas em imagens de menor qualidade do disco óptico utilizando smartphones acoplados a lentes de baixo custo, procurando conciliar duas perspectivas, a médica, que fundamenta a rotina do rastreamento do glaucoma e as metodologias DL aplicadas no rastreamento automatizado do disco óptico glaucomatoso.

No Capítulo 2, foram apresentados alguns fundamentos médicos utilizados no rastreamento do glaucoma, tendo como base uma revisão da literatura aliada a práticas médicas para rastrear o disco óptico. O rastreamento do glaucoma é realizado em clínicas por médicos especializados. A avaliação feita pelas fotografias coloridas permite um rastreamento mais econômico do glaucoma. Contudo, no contexto médico seria vantajoso não só desenvolvimento de um protocolo automatizado capaz de diferenciar o disco óptico normal e glaucomatoso na população, como também rastrear formas precoces e limítrofes da doença (quando há dúvida entre NO normal e com glaucoma) e outras comorbidades retinianas associadas. O rastreamento em massa não é factível em clínicas especializadas por ser demorada e subjetiva, depende da experiência do oftalmologista, principalmente nas fases iniciais. Por esta razão, diferentes abordagens usando CNNs podem ajudar a expandir triagem de glaucoma em massa, economizar tempo e dinheiro e ajudar a equipe médica realizar triagens mais rápidas, confiáveis e com decisões mais consistentes, agilizando o processo e aliviando trabalho duro e repetitivo.

Seguiu-se com a revisão bibliográfica (Capítulo 3) em que foram descritas diversas metodologias para a segmentação e classificação do glaucoma, que demonstraram que a análise de imagens do disco óptico através de métodos de aprendizado profundo permite maior precisão no rastreamento quando utiliza características específicas do disco óptico e tem se mostrado promissor no auxílio diagnóstico do glaucoma e permite dar início imediato ao tratamento, evitando os efeitos visuais deletérios causados pela

progressão da doença, no entanto, o diagnóstico precoce permanece obscuro e os trabalhos recentes confirmaram que o DL vem se mostrando promissor como técnica auxiliar no diagnóstico do glaucoma, com maior inclusão populacional. A revisão da literatura mostrou também que as soluções de DL têm potencial para diferenciar papilas ópticas normais e com características glaucomatosas em pequenas amostragens e atender um contingente populacional mais expressivo. Contudo, ainda não temos respostas do grau de confiança que os resultados do rastreamento automatizado podem fornecer em termos populacionais, principalmente nos casos de glaucoma precoce e limítrofe.

No Capítulo IV, foi detalhada a obtenção da base de dados privada constituída por imagens do disco óptico associados a biomarcadores clínicos e histórico do paciente. Foram apontados alguns problemas técnicos relacionados ao manejo do smartphone e do paciente. Foram descritas dificuldades para segmentação manual das imagens. Este ensaio possibilitou a análise das amostras privadas por técnicas de DL e mosaico descritos nos Capítulos VI e VII.

Os bancos de dados públicos que servem como referência as arquiteturas DL foram descritos no Capítulo III e detalhados no Capítulo V sob uma óptica crítica. Num contexto populacional com variadas apresentações anatômicas de papilas consideradas normais, foi sugerida reclassificação e atualização não somente com base nas segmentações manuais das imagens feitas por especialistas de forma bidimensional, mas também utilizando técnicas de tomografia de coerência óptica (OCT) a fim de evidenciar melhor o dano na escavação e da camada de fibras, utilizando uma visão tridimensional da cabeça do NO, fornecendo dados mais robustos e confiáveis às redes DL ao associar dados clínicos e exames subsidiários às imagens para soluções diagnósticas mais precoces e robustas.

As CNNs provaram ainda ser úteis para triar o glaucoma, uma tarefa árdua e subjetiva que depende muito da experiência do oftalmologista. O CDR (razão entre a escavação e disco) é o indicador mais utilizado na área de oftalmologia, mas usado de forma isolada sem a história clínica, dificilmente poderá confirmar o diagnóstico. Seu uso como uma probabilidade de glaucoma, foi bem-sucedida no desafio REFUGE possivelmente por

apresentar imagens de melhor qualidade e menor interferência de hemorragias, atrofia setoriais ou defeitos RNFL. Neste desafio os resultados com melhor desempenho complementaram as medições do copo óptico através modelos DL e foram capazes de superar significativamente o diagnóstico do glaucoma por especialistas, com incrementos na sensibilidade até 10%. Podemos argumentar que os modelos de DL sejam capazes de identificar características complementares, invisíveis a olho nu, essenciais para garantir um diagnóstico mais preciso da doença. Outras métricas focam a espessura da borda neuroretiniana (regra ISNT) e o grau de assimetria vCDR entre os olhos. De qualquer forma, o vCDR provou ser um parâmetro relevante (alcançou um AUC de 0,9471 no conjunto de teste para classificação de glaucoma) que pode ajudar a analisar a progressão da doença em cada visita do paciente para garantir previsões mais confiáveis.

Os capítulos VI e VII descreveram metodologias de segmentação e classificação do conjunto de amostras de dados públicos (com melhor qualidade) e privadas (com menor qualidade) por arquiteturas DL e mosaico. No Capítulo VI vimos que os métodos de classificação aplicados a amostras privadas tiveram resultados promissores com potencial de aumentar a acessibilidade e acelerar o rastreamento do glaucoma em massa com imagens coletadas por lentes acopladas a dispositivos móveis, servindo como uma opinião extra e fornecendo mapas de ativação para explicar a decisão do modelo.

A utilização de técnicas de mosaico descritas no Capítulo VII contribuíram para extrair informações úteis das imagens de baixa qualidade, localizando e recortando a região de interesse (NO) e aplicando a técnica de mosaico às imagens das amostras privadas para mesclar várias fotos da retina e criar uma imagem única e mais informativa, contudo, a técnica de mosaico ainda necessita de aprimoramento para imagens das amostras privadas.

Até aqui, comprovamos a existência de alternativas para rastrear o glaucoma em imagens obtidas através dispositivos móveis acoplados a smartphones. Com o avanço das técnicas será possível que as arquiteturas DL funcionem no próprio aplicativo do smartphone, fornecendo resultados com maior segurança e rapidez.

No grupo de glaucoma as redes neurais também demonstraram potencial para acompanhar a evolução da doença, contudo, novos estudos para adição de biomarcadores e análise de exames subsidiários nas análises ainda estão em fase precoce, além disso, é preciso determinar o alcance destas técnicas no rastreamento populacional e evitar o tratamento desnecessário.

Futuramente esperamos ter condições técnicas para obter imagens de melhor qualidade com o aprimoramento técnico de instrumentos portáteis e aplicativos que possam ajudar os especialistas a rastrear o glaucoma, principalmente em locais mais distantes. Desenvolver uma solução confiável é a chave para promover a aceitação desses métodos aos pacientes e médicos.

Em um mundo que passa por uma enorme transformação digital, os smartphones, tablets, mídia social, computação em nuvem, dispositivos vestíveis, Big Data, bitcoins, a presença outras tecnologias poderão aumentar em relação ao e-Saúde melhorar os serviços digitais em saúde como ocorre em outras áreas das Ciências WEB como do sistema bancário, redes sociais, e-commerce.

BIBLIOGRAFIA

- Abbas, Qaisar. 2017. "Glaucoma-deep: detection of glaucoma eye disease on retinal fundus images using deep learning". *Int J Adv Comput Sci Appl* 8(6):41–45.
- Ahn, Jin Mo, Sangsoo Kim, Kwang-Sung Ahn, Sung-Hoon Cho, Kwan Bok Lee, e Ungsoo Samuel Kim. 2018. "A deep learning model for the detection of both advanced and early glaucoma using fundus photography". *PloS one* 13(11):e0207982.
- Al-Bander, Baidaa, Waleed Al-Nuaimy, Bryan M. Williams, e Yalin Zheng. 2018. "Multiscale sequential convolutional neural networks for simultaneous detection of fovea and optic disc". *Biomedical Signal Processing and Control* 40:91–101.
- Al-Bander, Baidaa, Bryan Williams, Waleed Al-Nuaimy, Majid Al-Tae, Harry Pratt, e Yalin Zheng. 2018. "Dense Fully Convolutional Segmentation of the Optic Disc and Cup in Colour Fundus for Glaucoma Diagnosis". *Symmetry* 10(4):87–87. doi: 10.3390/sym10040087.
- Alghamdi, Hanan S., Hongying Lilian Tang, Saad A. Waheeb, e Tunde Peto. 2016. "Automatic optic disc abnormality detection in fundus images: A deep learning approach". *OMIA3 (MICCAI 2016)* 10–17.
- Ali, Riaz, Bin Sheng, Ping Li, Yan Chen, Huating Li, Po Yang, Younhyun Jung, Jinman Kim, e CL Philip Chen. 2020. "Optic disk and cup segmentation through fuzzy broad learning system for glaucoma screening". *IEEE Transactions on Industrial Informatics* 17(4):2476–87.
- Almazroa, Ahmed, Sami Alodhayb, Essameldin Osman, Eslam Ramadan, Mohammed Hummadi, Mohammed Dlaim, Muhannad Alkatee, Kaamran Raahemifar, e Vasudevan Lakshminarayanan. 2018. "Retinal fundus images for glaucoma analysis: the RIGA dataset". P. 105790B em Vol. 10579. International Society for Optics and Photonics.
- Almazroa, Ahmed, Ritambhar Burman, Kaamran Raahemifar, e Vasudevan Lakshminarayanan. 2015. "Optic disc and optic cup segmentation methodologies for glaucoma image detection: a survey". *Journal of ophthalmology* 2015.
- Anderson, Rachel L., Maria de los Angeles Ramos Cadena, e Joel S. Schuman. 2018. "Glaucoma diagnosis: from the artisanal to the defined". *Ophthalmology Glaucoma* 1(1):3–14.
- Anon. [s.d.]-a. "DRIONS-DB Retinal Image Database — bob.db.drionsdb 1.0.1 documentation". Recuperado 2 de maio de 2022 (<https://www.idiap.ch/software/bob/docs/bob/bob.db.drionsdb/master/index.html>).
- Anon. [s.d.]-b. "Drishti-GS Dataset Webpage". Recuperado 2 de maio de 2022 (<http://cvit.iit.ac.in/projects/mip/drishti-gs/mip-dataset2/Home.php>).
- Anon. [s.d.]-c. "Medical Image Analysis Group". Recuperado 2 de maio de 2022 (<https://medimrg.webs.ull.es/>).
- Anon. [s.d.]-d. "REFUGE - Grand Challenge". *Grand-Challenge.Org*. Recuperado 2 de maio de 2022 (<https://refuge.grand-challenge.org/>).

- Anon. [s.d.]-e. “Weights & Biases – Developer tools for ML”. Recuperado 3 de maio de 2022 (<http://wandb.ai/site>).
- Armstrong, Grayson W., Gagan Kalra, Sofia De Arrigunaga, David S. Friedman, e Alice C. Lorch. 2021. “Anterior segment imaging devices in ophthalmic telemedicine”. P. 149–56 em Vol. 36. Taylor & Francis.
- Bajwa, Muhammad Naseer, Muhammad Imran Malik, Shoaib Ahmed Siddiqui, Andreas Dengel, Faisal Shafait, Wolfgang Neumeier, e Sheraz Ahmed. 2019. “Two-stage framework for optic disc localization and glaucoma classification in retinal fundus images using deep learning”. *BMC medical informatics and decision making* 19(1):1–16.
- Bajwa, Muhammad Naseer, Gur Amrit Pal Singh, Wolfgang Neumeier, Muhammad Imran Malik, Andreas Dengel, e Sheraz Ahmed. 2020. “G1020: A benchmark retinal fundus image dataset for computer-aided glaucoma detection”. P. 1–7 em. IEEE.
- Balyen, Lokman, e Tunde Peto. 2019. “Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology”. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 8(3):264–72.
- Benzebouchi, NE, N. Azizi, e SE Bouziane. 2018. “Glaucoma diagnosis using cooperative convolutional neural networks”. *International Journal of Advances in Electronics and Computer Science* 5(1):31–36.
- Bhartiya, Shibal, Colin Clement, Syril Dorairaj, George Yu Xiang Kong, e Oscar Albis-Donado. 2019. *Clinical decision making in glaucoma*. Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Blanco, AA, L. Bagnasco, A. Bagnis, K. Barton, C. Baudouin, B. Bengtsson, A. Bron, e F. Cordeiro. 2017. “European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, -part 1 supported by the EGS foundation”. *Br J Ophthalmol* 10.
- Bock, Rüdiger, Jörg Meier, Georg Michelson, László G. Nyúl, e Joachim Hornegger. 2007. “Classifying glaucoma with image-based features from fundus photographs”. P. 355–64 em. Springer.
- Bock, Rüdiger, Jörg Meier, László G. Nyúl, Joachim Hornegger, e Georg Michelson. 2010. “Glaucoma risk index: automated glaucoma detection from color fundus images”. *Medical image analysis* 14(3):471–81.
- Carmona, Enrique J., Mariano Rincón, Julián García-Feijoó, e José M. Martínez-de-la-Casa. 2008. “Identification of the optic nerve head with genetic algorithms”. *Artificial Intelligence in Medicine* 43(3):243–59.
- Carranza-García, Manuel, Jesús Torres-Mateo, Pedro Lara-Benítez, e Jorge García-Gutiérrez. 2020. “On the performance of one-stage and two-stage object detectors in autonomous vehicles using camera data”. *Remote Sensing* 13(1):89.
- Cerentinia, Allan, Daniel Welfera, Marcos Cordeiro d’Ornellasa, Carlos Jesus Pereira Haygerth, e Gustavo Nogara Dottob. 2018. “Automatic identification of glaucoma sing deep learning methods”. P. 318 em Vol. 245.

- Chai, Yidong, Hongyan Liu, e Jie Xu. 2018. "Glaucoma diagnosis based on both hidden features and domain knowledge through deep learning models". *Knowledge-Based Systems* 161:147–56.
- Chakrabarty, Navoneel, e Subhrasankar Chatterjee. 2019. "A novel approach to glaucoma screening using computer vision". P. 881–84 em. IEEE.
- Chakravarty, Arunava, e Jayanthi Sivswamy. 2018. "A deep learning based joint segmentation and classification framework for glaucoma assesment in retinal color fundus images". *arXiv preprint arXiv:1808.01355*.
- Chan, Errol Wei'en, Jiemin Liao, Reuben Chao Ming Foo, Seng Chee Loon, Tin Aung, Tien Yin Wong, e Ching-Yu Cheng. 2013. "Diagnostic performance of the ISNT rule for glaucoma based on the Heidelberg retinal tomograph". *Translational vision science & technology* 2(5):2–2.
- Chen, Xiangyu, Yanwu Xu, Damon Wing Kee Wong, Tien Yin Wong, e Jiang Liu. 2015. "Glaucoma detection based on deep convolucional neural network". P. 715–18 em. IEEE.
- Chen, Xiangyu, Yanwu Xu, Shuicheng Yan, Damon Wing Kee Wong, Tien Yin Wong, e Jiang Liu. 2015. "Automatic Feature Learning for Glaucoma Detection Based on Deep Learning". P. 669–77 em *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Vol. 9351, organizado por ?c Springer International Publishing Switzerland 2015. N. Navab et al. (Eds.): MICCAI 2015, Part III, LNCS 9351, pp. 669–677, 2015.
- Cheng, Kelvin KW, e Andrew J. Tatham. 2021. "Spotlight on the Disc-Damage Likelihood Scale (DDLS)". *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 15:4059.
- Chima Ambrose Dibia, e Nwawudu Sixtus Ezenwa. 2018. "AUTOMATED DETECTION OF GLAUCOMA FROM RETINAL". *International Journal of Advances in Science Engineering and Technology* 2(July):13–18.
- Chollet, François. 2017. "Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions". P. 1251–58 em.
- Choudhary, Kurnika, e Shamik Tiwari. 2015. "ANN glaucoma detection using cup-to-disk ratio and neuroretinal rim". *International Journal of Computer Applications* 111(11):8–14.
- Christopher, Mark, Akram Belghith, Christopher Bowd, James A. Proudfoot, Michael H. Goldbaum, Robert N. Weinreb, Christopher A. Girkin, Jeffrey M. Liebmann, e Linda M. Zangwill. 2018. "Performance of deep learning architectures and transfer learning for detecting glaucomatous optic neuropathy in fundus photographs". *Scientific reports* 8(1):1–13.
- Cicinelli, Maria Vittoria, Michele Cavalleri, Maria Brambati, Rosangela Lattanzio, e Francesco Bandello. 2019. "New imaging systems in diabetic retinopathy". *Acta Diabetologica* 56(9):981–94.

- Cireşan, Dan C., Alessandro Giusti, Luca M. Gambardella, e Jürgen Schmidhuber. 2013. "Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks". P. 411–18 em. Springer.
- Claro, Maíla Lima, Rodrigo de Melo Souza Veras, André Macedo Santana, Luis Henrique Silva Vogado, e Leonardo Pereira Sousa. 2018. "Diagnóstico de Glaucoma Utilizando Atributos de Textura e CNN's Pré-treinadas". *Revista de Informática Teórica e Aplicada* 25(1):82–89.
- Claro, Malla, Leonardo Santos, Wallinson Silva, Flávio Araújo, Alcilene Dalilia, e André Santana. 2015. "Automatic detection of glaucoma using disc optic segmentation and feature extraction". P. 1–7 em. IEEE.
- Colonna, Alessia, Fabio Scarpa, e Alfredo Ruggeri. 2018. "Segmentation of corneal nerves using a u-net-based convolutional neural network". P. 185–92 em *Computational Pathology and Ophthalmic Medical Image Analysis*. Springer.
- Cuesta-Vargas, Antonio Ignacio, Bella Pajares, Manuel Trinidad-Fernandez, Emilio Alba, e Cristina Roldan-Jiménez. 2020. "Inertial sensors embedded in smartphones as a tool for fatigue assessment based on acceleration in survivors of breast cancer". *Physical Therapy* 100(3):447–56.
- Dao, Diane Kim Thien, Neepa Shah, Madhura Tamhankar, Paul Tapino, Wei Pan, Gui-Shuang Ying, Keirnan Willett, Brian L. VanderBeek, e Alexander J. Brucker. 2017. "Smartphone Ophthalmoscopy (D-Eye System) for Detection of Optic Nerve Pathology and Cup-to-Disc Ratio in an Outpatient Clinical Setting". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 58(8):4836–4836.
- Decencière, Etienne, Xiwei Zhang, Guy Cazuguel, Bruno Lay, Béatrice Cochener, Caroline Trone, Philippe Gain, Richard Ordonez, Pascale Massin, e Ali Erginay. 2014. "Feedback on a publicly distributed image database: the Messidor database". *Image Analysis & Stereology* 33(3):231–34.
- Demer, Joseph L., Robert A. Clark, Soh Youn Suh, Joann A. Giaconi, Kouros Nouri-Mahdavi, Simon K. Law, Laura Bonelli, Anne L. Coleman, e Joseph Caprioli. 2020. "Optic nerve traction during adduction in open angle glaucoma with normal versus elevated intraocular pressure". *Current eye research* 45(2):199–210.
- Diaz, Andres, Sandra Morales, Valery Naranjo, Pablo Alcocer, e Aitor Lanzagorta. 2016. "Glaucoma diagnosis by means of optic cup feature analysis in color fundus images". P. 2055–59 em. IEEE.
- Diaz-Pinto, Andres, Adrián Colomer, Valery Naranjo, Sandra Morales, Yanwu Xu, e Alejandro F. Frangi. 2019. "Retinal image synthesis and semi-supervised learning for glaucoma assessment". *IEEE transactions on medical imaging* 38(9):2211–18.
- Diaz-Pinto, Andres, Sandra Morales, Valery Naranjo, Thomas Köhler, Jose M. Mossi, e Amparo Navea. 2019. "CNNs for automatic glaucoma assessment using fundus images: an extensive validation". *Biomedical engineering online* 18(1):1–19.
- Douglass, Amanda, Kwang Meng Cham, Alexandra Jaworski, Alissa Maillet, Anthea Cochrane, e James A. Armitage. 2021. "The Equivalency of the Binocular Indirect Ophthalmoscope

- Simulator to Peer Practice: A Pilot Study". *Optometry and Vision Science* 98(11):1239–47.
- Edupuganti, Venkata Gopal, Akshay Chawla, e Amit Kale. 2018. "Automatic optic disk and cup segmentation of fundus images using deep learning". P. 2227–31 em. IEEE.
- Fatima Bokhari, Syedia T., Muhammad Sharif, Mussarat Yasmin, e Steven L. Fernandes. 2018. "Fundus image segmentation and feature extraction for the detection of glaucoma: A new approach". *Current Medical Imaging* 14(1):77–87.
- Feitosa-Santana, Claudia, Marcelo Fernandes Costa, Henrique Ballalai Ferraz, Luiz Augusto F. Andrade, Ana Laura Moura, Edson Amaro, Russell D. Hamer, e Dora Fix Ventura. 2020. "Visual losses in early-onset and late-onset Parkinson's disease". *JOSA A* 37(5):A285–93.
- Fernandez-Granero, MA, A. Sarmiento, D. Sanchez-Morillo, S. Jiménez, P. Alemany, e I. Fondón. 2017. "Automatic CDR estimation for early glaucoma diagnosis". *Journal of healthcare engineering* 2017.
- Flores-Rodríguez, Patricia, Pablo Gili, e María Dolores Martín-Ríos. 2012. "Ophthalmic features of optic disc drusen". *Ophthalmologica* 228(1):59–66.
- Foote, Keith D. 2022. "A Brief History of Deep Learning". *DATAVERSITY*. Recuperado 3 de maio de 2022 (<https://www.dataversity.net/brief-history-deep-learning/>).
- Fu, Huazhu, Jun Cheng, Yanwu Xu, Damon Wing Kee Wong, Jiang Liu, e Xiaochun Cao. 2018. "Joint optic disc and cup segmentation based on multi-label deep network and polar transformation". *IEEE transactions on medical imaging* 37(7):1597–1605.
- Fu, Huazhu, Jun Cheng, Yanwu Xu, Changqing Zhang, Damon Wing Kee Wong, Jiang Liu, e Xiaochun Cao. 2018. "Disc-aware ensemble network for glaucoma screening from fundus image". *IEEE transactions on medical imaging* 37(11):2493–2501.
- Fujihara, Fernanda Mari Fagundes, Paulo Augusto de Arruda Mello, Rodrigo Leivas Lindenmeyer, Helena Messinger Pakter, Jaco Lavinsky, Camila Zanella Benfica, Nedio Castoldi, Egidio Picetti, Daniel Lavinsky, Alessandro Finkelsztejn, e Fabio Lavinsky. 2020. "Individual Macular Layer Evaluation with Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Normal and Glaucomatous Eyes". *Clinical Ophthalmology* Volume 14:1591–99. doi: 10.2147/OPHTH.S256755.
- Fumero Batista, Francisco José, Tinguaro Diaz-Aleman, Jose Sigut, Silvia Alayon, Rafael Arnay, e Denisse Angel-Pereira. 2020. "RIM-ONE DL: A Unified Retinal Image Database for Assessing Glaucoma Using Deep Learning". *Image Analysis & Stereology* 39(3):161–67. doi: 10.5566/ias.2346.
- Fumero, Francisco, Silvia Alayón, José L. Sanchez, Jose Sigut, e M. Gonzalez-Hernandez. 2011. "RIM-ONE: An open retinal image database for optic nerve evaluation". P. 1–6 em. IEEE.
- Gargeya, Rishab, e Theodore Leng. 2017. "Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning". *Ophthalmology* 124(7):962–69.

- Gedde, Steven J., John T. Lind, Martha M. Wright, Philip P. Chen, Kelly W. Muir, Kateki Vinod, Tianjing Li, e Steven L. Mansberger. 2021. "Primary open-angle glaucoma suspect preferred practice pattern®". *Ophthalmology* 128(1):P151–92.
- Ghosh, Debabrata, e Naima Kaabouch. 2016. "A survey on image mosaicing techniques". *Journal of Visual Communication and Image Representation* 34:1–11.
- Gómez-Valverde, Juan J., Alfonso Antón, Gianluca Fatti, Bart Liefers, Alejandra Herranz, Andrés Santos, Clara I. Sánchez, e María J. Ledesma-Carbayo. 2019. "Automatic glaucoma classification using color fundus images based on convolutional neural networks and transfer learning". *Biomedical optics express* 10(2):892–913.
- Gonzalez-Hernandez, Marta, Daniel Gonzalez-Hernandez, Daniel Perez-Barbudo, Paloma Rodriguez-Esteve, Nisamar Betancor-Caro, e Manuel Gonzalez de la Rosa. 2021. "Fully Automated Colorimetric Analysis of the Optic Nerve Aided by Deep Learning and Its Association with Perimetry and OCT for the Study of Glaucoma". *Journal of Clinical Medicine* 10(15):3231.
- González-Márquez, Florencio, Luis Luque-Romero, María Victoria Ruiz-Romero, Luis Castellón-Torre, Francisco Javier Hernández-Martínez, Luna Olea-Pabón, Serafín Moro-Muñoz, Rocío Del Mar García-Díaz, e José Luis García-Garmendia. 2021. "Remote ophthalmology with a smartphone adapter handled by nurses for the diagnosis of eye posterior pole pathologies during the COVID-19 pandemic". *Journal of telemedicine and telecare* 1357633X21994017.
- Goodfellow, Geoffrey W., Ruth Trachimowicz, e Gregg Steele. 2008. "Patient literacy levels within an inner-city optometry clinic". *Optometry-Journal of the American Optometric Association* 79(2):98–103.
- Gordon, Mae O. 2002. "The Ocular Hypertension Treatment Study". *Archives of Ophthalmology* 120(6):714–714. doi: 10.1001/archoph.120.6.714.
- Grewal, Parampal S., Faraz Oloumi, Uriel Rubin, e Matthew TS Tennant. 2018. "Deep learning in ophthalmology: a review". *Canadian Journal of Ophthalmology* 53(4):309–13.
- Gulshan, Varun, Lily Peng, Marc Coram, Martin C. Stumpe, Derek Wu, Arunachalam Narayanaswamy, Subhashini Venugopalan, Kasumi Widner, Tom Madams, e Jorge Cuadros. 2016. "Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs". *Jama* 316(22):2402–10.
- Gupta, Deepak. 2005. *Glaucoma diagnosis and management*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Gupta, Krati, Anshul Thakur, Michael Goldbaum, e Siamak Yousefi. 2020. "Glaucoma precognition: Recognizing preclinical visual functional signs of glaucoma". P. 1020–21 em.
- Hagiwara, Yuki, Joel En Wei Koh, Jen Hong Tan, Sulatha V. Bhandary, Augustinus Laude, Edward J. Ciaccio, Louis Tong, e U. Rajendra Acharya. 2018. "Computer-aided diagnosis of glaucoma using fundus images: A review". *Computer methods and programs in biomedicine* 165:1–12.

- Hemelings, Ruben, Bart Elen, João Barbosa-Breda, Matthew B. Blaschko, Patrick De Boever, e Ingeborg Stalmans. 2021. "Deep learning on fundus images detects glaucoma beyond the optic disc". *Scientific Reports* 11(1):1–12.
- Hernandez-Matas, Carlos, Xenophon Zabulis, Areti Triantafyllou, Panagiota Anyfanti, Stella Douma, e Antonis A. Argyros. 2017. "FIRE: fundus image registration dataset". *Modeling and Artificial Intelligence in Ophthalmology* 1(4):16–28.
- Holm, Sven, Greg Russell, Vincent Nourrit, e Niall McLoughlin. 2017. "DR HAGIS—a fundus image database for the automatic extraction of retinal surface vessels from diabetic patients". *Journal of Medical Imaging* 4(1):014503.
- Huang, Jianmeng, Yan Xiong, Wenchao Huang, Chen Xu, e Fuyou Miao. 2019. "SieveDroid: Intercepting Undesirable Private-Data Transmissions in Android Applications". *IEEE Systems Journal* 14(1):375–86.
- Hunt, Brady, Alberto J. Ruiz, e Brian W. Pogue. 2021. "Smartphone-based imaging systems for medical applications: a critical review". *Journal of Biomedical Optics* 26(4):040902.
- Jabbehdari, Sayena, Judy L. Chen, e Thasarath Sutabutr Vajaranant. 2021. "Effect of dietary modification and antioxidant supplementation on intraocular pressure and open-angle glaucoma". *European Journal of Ophthalmology* 31(4):1588–1605.
- Jiang, Fei, Yong Jiang, Hui Zhi, Yi Dong, Hao Li, Sufeng Ma, Yilong Wang, Qiang Dong, Haipeng Shen, e Yongjun Wang. 2017. "Artificial intelligence in healthcare: past, present and future". *Stroke and vascular neurology* 2(4).
- Jiao, Licheng, Fan Zhang, Fang Liu, Shuyuan Yang, Lingling Li, Zhixi Feng, e Rong Qu. 2019. "A survey of deep learning-based object detection". *IEEE access* 7:128837–68.
- Jonas, Jost B., e Songhomitra Panda-Jonas. 2021. "The Optic Nerve Head in High Myopia/Abnormalities of the Intrapapillary and Parapapillary Region". P. 167–76 em *Pathologic Myopia*. Springer.
- Kabir, Md Ahasan. 2020. "Retinal Blood Vessel Extraction Based on Adaptive Segmentation Algorithm". P. 1576–79 em. IEEE.
- Kara-José, Andrea C., Luiz Alberto S. Melo Jr, Bruno LB Esporcatte, Angelica TNH Endo, Mauro Toledo Leite, e Ivan Maynart Tavares. 2017. "The disc damage likelihood scale: Diagnostic accuracy and correlations with cup-to-disc ratio, structural tests and standard automated perimetry". *PloS one* 12(7):e0181428.
- Kestenbaum, Alfred. 2013. *Clinical methods of neuro-ophthalmologic examination*. Elsevier.
- Khan, Saad M., Xiaoxuan Liu, Siddharth Nath, Edward Korot, Livia Faes, Siegfried K. Wagner, Pearse A. Keane, Neil J. Sebire, Matthew J. Burton, e Alastair K. Denniston. 2021. "A global review of publicly available datasets for ophthalmological imaging: barriers to access, usability, and generalisability". *The Lancet Digital Health* 3(1):e51–66.
- Kim, Kisoo, Kyung-Won Jang, Jae-Kwan Ryu, e Ki-Hun Jeong. 2020. "Biologically inspired ultrathin arrayed camera for high-contrast and high-resolution imaging". *Light: Science & Applications* 9(1):1–7.

- Kim, Mijung, Jong Chul Han, Seung Hyup Hyun, Olivier Janssens, Sofie Van Hoecke, Changwon Kee, e Wesley De Neve. 2019. "Medinoid: computer-aided diagnosis and localization of glaucoma using deep learning". *Applied Sciences* 9(15):3064.
- Kimme, Carolyn, Dana Ballard, e Jack Sklansky. 1975. "Finding circles by an array of accumulators". *Communications of the ACM* 18(2):120–22.
- Kondo, Satoshi, Satoshi Kasai, e Kosuke Hirasawa. 2022. "Computer Aided Diagnosis and Out-of-Distribution Detection in Glaucoma Screening Using Color Fundus Photography". *arXiv preprint arXiv:2202.11944*.
- Krishnan, Rahul, Varun Sekhar, J. Sidharth, S. Gautham, e G. Gopakumar. 2020. "Glaucoma Detection from Retinal Fundus Images". P. 0628–31 em. IEEE.
- Krizhevsky, Alex, Ilya Sutskever, e Geoffrey E. Hinton. 2012. "Imagenet classification with deep convolutional neural networks". *Advances in neural information processing systems* 25:1097–1105.
- Krupinski, Elizabeth A. 2010. "Current perspectives in medical image perception". *Attention, Perception, & Psychophysics* 72(5):1205–17.
- Kurtulmus, Ayse, Ahmet Elbay, Fatma Busra Parlakkaya, Tezer Kilicarslan, Mehmet Hakan Ozdemir, e Ismet Kirpinar. 2020. "An investigation of retinal layer thicknesses in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients". *Schizophrenia Research* 218:255–61.
- Lee, Dong-Gun, Yonghun Jang, e Yeong-Seok Seo. 2020. "Intelligent Image Synthesis for Accurate Retinal Diagnosis". *Electronics* 9(5):767.
- Lee, Joonseok, J Lee, Hyoseob Song, e Chihoon Lee. 2019. "Development of an End-to-End Deep Learning System for Glaucoma Screening Using Color Fundus Images". *JAMA Ophthalmol* 137:1353–60.
- Lee, So Young. 2020. "Assessment of blue light exposure in the occupational visual field".
- Leung, Eamon W., Felipe A. Medeiros, e Robert N. Weinreb. 2008. "Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients". *Journal of glaucoma* 17(5):350–55.
- Li, Fei, Diping Song, Han Chen, Jian Xiong, Xingyi Li, Hua Zhong, Guangxian Tang, Sujie Fan, Dennis SC Lam, e Weihua Pan. 2020. "Development and clinical deployment of a smartphone-based visual field deep learning system for glaucoma detection". *NPJ digital medicine* 3(1):1–8.
- Li, Panming, Le Geng, Weifang Zhu, Fei Shi, e Xinjian Chen. 2020. "Automatic Angle-Closure Glaucoma Screening Based on the Localization of Scleral Spur in Anterior Segment OCT". P. 1387–90 em. IEEE.
- Li, Ruoshi, Xia Wang, Yahui Wei, Yuan Fang, Tian Tian, Lei Kang, Mei Li, Yu Cai, e Yingzi Pan. 2021. "Diagnostic capability of different morphological parameters for primary open-angle glaucoma in the Chinese population". *BMC ophthalmology* 21(1):1–9.

- Li, Zhixi, Yifan He, Stuart Keel, Wei Meng, Robert T. Chang, e Mingguang He. 2018. "Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs". *Ophthalmology* 125(8):1199–1206. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.01.023.
- Lim, Gilbert, Yuan Cheng, Wynne Hsu, e Mong Li Lee. 2015. "Integrated optic disc and cup segmentation with deep learning". P. 162–69 em. IEEE.
- Lima, Alan, Lucas B. Maia, Pedro Thiago Cutrim dos Santos, Geraldo Braz Junior, Joao DS de Almeida, e Anselmo C. de Paiva. 2018. "Evolving Convolutional Neural Networks for Glaucoma Diagnosis". SBC.
- Lin, Haotian, Erping Long, Xiaohu Ding, Hongxing Diao, Zicong Chen, Runzhong Liu, Jialing Huang, Jingheng Cai, Shuangjuan Xu, e Xiayin Zhang. 2018. "Prediction of myopia development among Chinese school-aged children using refraction data from electronic medical records: a retrospective, multicentre machine learning study". *PLoS medicine* 15(11):e1002674.
- Lin, Tsung-Yi, Michael Maire, Serge Belongie, James Hays, Pietro Perona, Deva Ramanan, Piotr Dollár, e C. Lawrence Zitnick. 2014. "Microsoft coco: Common objects in context". P. 740–55 em. Springer.
- Liu, Li, Wanli Ouyang, Xiaogang Wang, Paul Fieguth, Jie Chen, Xinwang Liu, e Matti Pietikäinen. 2020. "Deep learning for generic object detection: A survey". *International journal of computer vision* 128(2):261–318.
- Liu, Yuan, Leonard Wei Leon Yip, Yuanjin Zheng, e Lipo Wang. 2021. "Glaucoma Screening Using an Attention-Guided Stereo Ensemble Network". *Methods*. doi: 10.1016/j.ymeth.2021.06.010.
- Lopes, Hugo, Ivan Miguel Pires, Hector Sánchez San Blas, Raúl García-Ovejero, e Valderi Leithardt. 2020. "PriADA: Management and Adaptation of Information Based on Data Privacy in Public Environments". *Computers* 9(4):77.
- Lotankar, Megha, Kevin Noronha, e Jayasudha Koti. 2015. "Glaucoma Screening using Digital Fundus Image through Optic Disc and Cup Segmentation".
- Lowell, James, Andrew Hunter, David Steel, Ansu Basu, Robert Ryder, Eric Fletcher, e Lee Kennedy. 2004. "Optic nerve head segmentation". *IEEE Transactions on medical Imaging* 23(2):256–64.
- Maadi, Fatemeh, Neda Faraji, e Mohammadreza Hassannejad Bibalan. 2020. "A Robust Glaucoma Screening Method for Fundus Images Using Deep Learning Technique". P. 289–93 em. IEEE.
- MacIver, S., D. MacDonald, e C. Lisa Prokopich. 2017. "Screening, diagnosis, and management of open angle glaucoma: an evidence-based guideline for Canadian optometrists". *Canadian Journal of Optometry* 79(1):5–71.
- Maheshwari, Shishir, Vivek Kanhangad, Ram Bilas Pachori, Sulatha V. Bhandary, e U. Rajendra Acharya. 2019. "Automated glaucoma diagnosis using bit-plane slicing and local binary pattern techniques". *Computers in Biology and Medicine* 105:72–80.

- Malik, Sadaf, Nadia Kanwal, Mamoona Naveed Asghar, Mohammad Ali A. Sadiq, Irfan Karamat, e Martin Fleury. 2019. "Data driven approach for eye disease classification with machine learning". *Applied Sciences* 9(14):2789.
- Maninis, Kevis-Kokitsi, Jordi Pont-Tuset, Pablo Arbeláez, e Luc Van Gool. 2016. "Deep retinal image understanding". P. 140–48 em. Springer.
- Martins, José, Jaime S. Cardoso, e Filipe Soares. 2020. "Offline computer-aided diagnosis for Glaucoma detection using fundus images targeted at mobile devices". *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 192:105341.
- Mary, Viola Stella, Elijah Blessing Rajsingh, e Ganesh R. Naik. 2016. "Retinal fundus image analysis for diagnosis of glaucoma: a comprehensive survey". *IEEE Access*.
- Mason, Lauren, Saad Jafri, Isabelle Dortonne, e John D. Sheppard Jr. 2021. "Emerging therapies for dry eye disease". *Expert opinion on emerging drugs* 26(4):401–13.
- McMonnies, Charles W. 2017. "Glaucoma history and risk factors". *Journal of optometry* 10(2):71–78.
- Mehta, Parmita, Christine A. Petersen, Joanne C. Wen, Michael R. Banitt, Philip P. Chen, Karine D. Bojikian, Catherine Egan, Su-In Lee, Magdalena Balazinska, e Aaron Y. Lee. 2021. "Automated detection of glaucoma with interpretable machine learning using clinical data and multimodal retinal images". *American Journal of Ophthalmology* 231:154–69.
- Melo, David, Filipe Soares, Simão Felgueiras, João Gonçalves, e Pedro Vieira. 2018. "A new compact optical system proposal and image quality comparison against other affordable non-mydratic fundus cameras". P. 26–48 em. Springer.
- Melo, Tânia, Ana Maria Mendonça, e Aurélio Campilho. 2018. "Creation of Retinal Mosaics for Diabetic Retinopathy Screening: A Comparative Study". P. 669–78 em. Springer.
- Meng, Qier, Yohei Hashimoto, e Shin'ichi Satoh. 2020. "How to extract more information with less burden: Fundus image classification and retinal disease localization with ophthalmologist intervention". *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 24(12):3351–61.
- Middleton, Ian, e Robert I. Damper. 2004. "Segmentation of magnetic resonance images using a combination of neural networks and active contour models". *Medical engineering & physics* 26(1):71–86.
- Miller, Sarah E., Suman Thapa, Alan L. Robin, Leslie M. Niziol, Pradeep Y. Ramulu, Maria A. Woodward, Indira Paudyal, Ian Pitha, Tyson N. Kim, e Paula Anne Newman-Casey. 2017. "Glaucoma Screening in Nepal: Cup-to-Disc Estimate With Standard Mydratic Fundus Camera Compared to Portable Nonmydratic Camera". *American Journal of Ophthalmology* 182:99–106. doi: 10.1016/j.ajo.2017.07.010.
- Misajon, RoseAnne, Graeme Hawthorne, Jeff Richardson, Jodi Barton, Stuart Peacock, Angelo Iezzi, e Jill Keeffe. 2005. "Vision and quality of life: the development of a utility measure". *Investigative ophthalmology & visual science* 46(11):4007–15.

- Mitra, Anirban, Priya Shankar Banerjee, Sudipta Roy, Somasis Roy, e Sanjit Kumar Setua. 2018. "The region of interest localization for glaucoma analysis from retinal fundus image using deep learning". *Computer methods and programs in biomedicine* 165:25–35.
- Mittapalli, Pardha Saradhi, e Giri Babu Kande. 2016. "Segmentation of optic disk and optic cup from digital fundus images for the assessment of glaucoma". *Biomedical Signal Processing and Control* 24:34–46.
- Mohamed, Nur Ayuni, Mohd Asyraf Zulkifley, Wan Mimi Diyana Wan Zaki, e Aini Hussain. 2019. "An automated glaucoma screening system using cup-to-disc ratio via simple linear iterative clustering superpixel approach". *Biomedical Signal Processing and Control* 53:101454.
- Morales, Sandra, Valery Naranjo, Jesús Angulo, e Mariano Alcañiz. 2013. "Automatic detection of optic disc based on PCA and mathematical morphology". *IEEE transactions on medical imaging* 32(4):786–96.
- Moreira, Mário WL, Joel JPC Rodrigues, Valery Korotaev, Jalal Al-Muhtadi, e Neeraj Kumar. 2019. "A comprehensive review on smart decision support systems for health care". *IEEE Systems Journal* 13(3):3536–45.
- Muniesa, Ma Jesús, Juan Ezpeleta, e Iván Benítez. 2019. "Fluctuations of the intraocular pressure in medically versus surgically treated glaucoma patients by a contact lens sensor". *American journal of ophthalmology* 203:1–11.
- Neto, Alexandre, José Camara, e António Cunha. 2022. "Evaluations of Deep Learning Approaches for Glaucoma Screening Using Retinal Images from Mobile Device". *Sensors* 22(4):1449.
- Neto, Alexandre, José Camera, Sérgio Oliveira, Ana Cláudia, e António Cunha. 2022. "Optic disc and cup segmentations for glaucoma assessment using cup-to-disc ratio". *Procedia Computer Science* 196:485–92.
- Norouzifard, Mohammad, Ali Nemati, Hamid GholamHosseini, Reinhard Klette, Kouros Nouri-Mahdavi, e Siamak Yousefi. 2018. "Automated glaucoma diagnosis using deep and transfer learning: proposal of a system for clinical testing". P. 1–6 em. IEEE.
- O'Brien, Joan M., Rebecca J. Salowe, Raymond Fertig, Julia Salinas, Maxwell Pistilli, Prithvi S. Sankar, Eydie Miller-Ellis, Amanda Lehman, Windell HA Murphy, e Melissa Homsher. 2018. "Family history in the primary open-angle African American glaucoma genetics study cohort". *American journal of ophthalmology* 192:239–47.
- Odstrcilik, Jan, Radim Kolar, Attila Budai, Joachim Hornegger, Jiri Jan, Jiri Gazarek, Tomas Kubena, Pavel Cernosek, Ondrej Svoboda, e Elli Angelopoulou. 2013. "Retinal vessel segmentation by improved matched filtering: evaluation on a new high-resolution fundus image database". *IET Image Processing* 7(4):373–83.
- de Oftalmologia, Conselho Brasileiro. 2019. "Censo oftalmológico: As condições de saúde ocular no Brasil [Internet]". *São Paulo: CBO*.

- Omboni, Stefano, Marina Caserini, e Claudio Coronetti. 2016. "Telemedicine and M-health in hypertension management: technologies, applications and clinical evidence". *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 23(3):187–96.
- Orlando, José Ignacio, João Barbosa Breda, Karel van Keer, Matthew B. Blaschko, Pablo J. Blanco, e Carlos A. Bulant. 2018. "Towards a glaucoma risk index based on simulated hemodynamics from fundus images". P. 65–73 em. Springer.
- Orlando, José Ignacio, Huazhu Fu, João Barbosa Breda, Karel van Keer, Deepti R. Bathula, Andrés Diaz-Pinto, Ruogu Fang, Pheng-Ann Heng, Jeyoung Kim, e JoonHo Lee. 2020. "Refuge challenge: A unified framework for evaluating automated methods for glaucoma assessment from fundus photographs". *Medical image analysis* 59:101570.
- Orlando, José Ignacio, Elena Prokofyeva, Mariana del Fresno, e Matthew B. Blaschko. 2017. "Convolutional neural network transfer for automated glaucoma identification". P. 241–50 em Vol. 10160. SPIE.
- Otsu, Nobuyuki. 1979. "A threshold selection method from gray-level histograms". *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics* 9(1):62–66.
- Pal, Abhishek, Manav Rajiv Moorthy, e A. Shahina. 2018. "G-eyenet: A convolutional autoencoding classifier framework for the detection of glaucoma from retinal fundus images". P. 2775–79 em. IEEE.
- Pan, Ying, e Rohit Varma. 2011. "Natural history of glaucoma". *Indian journal of ophthalmology* 59(Suppl1):S19.
- Panda, Rashmi, N. B. Puhan, Aparna Rao, Debananda Padhy, e Ganapati Panda. 2017. "Recurrent neural network based retinal nerve fiber layer defect detection in early glaucoma". P. 692–95 em. IEEE.
- Panda, Rashmi, Niladri B. Puhan, Bappaditya Mandal, e Ganapati Panda. 2021. "Glauconet: patch-based residual deep learning network for optic disc and cup segmentation towards glaucoma assessment". *SN Computer Science* 2(2):1–17.
- Parthasarathy, Divya Rao, Chao-Kai Hsu, Mohab Eldeeb, Delan Jinapriya, Sujani Shroff, S. Shruthi, Zia Pradhan, Sanket Deshmukh, e Florian M. Savoy. 2021. "Development and performance of a novel 'offline' deep learning (DL)-based glaucoma screening tool integrated on a portable smartphone-based fundus camera". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 62(8):1002–1002.
- Pashaei, Mohammad, Hamid Kamangir, Michael J. Starek, e Philippe Tissot. 2020. "Review and evaluation of deep learning architectures for efficient land cover mapping with UAS hyper-spatial imagery: A case study over a wetland". *Remote Sensing* 12(6):959.
- Patil, Dnyaneshwari D., Ramesh R. Manza, Gangadevi C. Bedke, e Dipali D. Rathod. 2015. "Development of primary glaucoma classification technique using optic cup & disc ratio". P. 1–5 em. IEEE.
- Patton, Niall, Tariq M. Aslam, Thomas MacGillivray, Ian J. Deary, Baljean Dhillon, Robert H. Eikelboom, Kanagasigam Yogesan, e Ian J. Constable. 2006. "Retinal image analysis:

- concepts, applications and potential". *Progress in retinal and eye research* 25(1):99–127.
- Perdomo, Oscar, Vincent Andrearczyk, Fabrice Meriaudeau, Henning Müller, e Fabio A. González. 2018. "Glaucoma diagnosis from eye fundus images based on deep morphometric feature estimation". P. 319–27 em *Computational pathology and ophthalmic medical image analysis*. Springer.
- Pereira, Sérgio, Adriano Pinto, Victor Alves, e Carlos A. Silva. 2016. "Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images". *IEEE transactions on medical imaging* 35(5):1240–51.
- Phasuk, Siriporn, Pakinee Poopresert, Akarachai Yaemsuk, Pukkapol Suvannachart, Rath Itthipanichpong, Sunee Chansangpetch, Anita Manassakorn, Visanee Tantisevi, Prin Rojanapongpun, e Charturong Tantibundhit. 2019. "Automated glaucoma screening from retinal fundus image using deep learning". P. 904–7 em. IEEE.
- Phene, Sonia, R. Carter Dunn, Naama Hammel, Yun Liu, Jonathan Krause, Naho Kitade, Mike Schaekermann, Rory Sayres, Derek J. Wu, Ashish Bora, Christopher Semturs, Anita Misra, Abigail E. Huang, Arielle Spitze, Felipe A. Medeiros, April Y. Maa, Monica Gandhi, Greg S. Corrado, Lily Peng, e Dale R. Webster. 2019. "Deep Learning and Glaucoma Specialists". *Ophthalmology* 126(12):1627–39. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.07.024.
- Pires, Ivan Miguel, Hanna Vitaliyivna Denysyuk, María Vanessa Villasana, Juliana Sá, Petre Lameski, Ivan Chorbev, Eftim Zdravevski, Vladimir Trajkovik, José Francisco Morgado, e Nuno M. Garcia. 2021. "Mobile 5P-Medicine Approach for Cardiovascular Patients". *Sensors* 21(21):6986.
- Pires, Ivan Miguel, Gonçalo Marques, Nuno M. Garcia, Francisco Flórez-Revuelta, Vasco Ponciano, e Salome Oniani. 2020. "A research on the classification and applicability of the mobile health applications". *Journal of personalized medicine* 10(1):11.
- Plötz, Tobias, e Stefan Roth. 2018. "Neural nearest neighbors networks". *Advances in Neural information processing systems* 31.
- Ponciano, Vasco, Ivan Miguel Pires, Fernando Reinaldo Ribeiro, Nuno M. Garcia, Nuno Pombo, Susanna Spinsante, e Rute Crisóstomo. 2019. "Smartphone-based automatic measurement of the results of the Timed-Up and Go test". P. 239–42 em.
- Pradhepa, K., S. Karkuzhali, e D. Manimegalai. 2015. "Segmentation and localization of optic disc using feature match and medial axis detection in retinal images". *Biomedical and Pharmacology Journal* 8(1):391–97.
- Princy, S. Beula, e S. Duraisamy. 2016. "Analysis of Retinal Images Using Detection of the Blood Vessels by Optic Disc and Optic Cup Segmentation Method". *Int. Sci. J. Sci. Eng. Technol* 3:33–40.
- Priyanka, R., Prof. S. J. Grace Shoba, e Dr. A. Brintha Therese. 2017. "Segmentation of Optic Disc in Fundus Images using Convolutional Neural Networks for Detection of Glaucoma". *International Journal of Advanced Engineering Research and Science* 4(5):170–79. doi: 10.22161/ijaers.4.5.27.

- Qi, Lianyong, Chunhua Hu, Xuyun Zhang, Mohammad R. Khosravi, Suraj Sharma, Shaoning Pang, e Tian Wang. 2020. "Privacy-aware data fusion and prediction with spatial-temporal context for smart city industrial environment". *IEEE Transactions on Industrial Informatics* 17(6):4159–67.
- Qin, Yunshu, e Ammar Hawbani. 2019. "A Novel Segmentation Method for Optic Disc and Optic Cup Based on Deformable U-net". P. 394–99 em. IEEE.
- Raghavendra, U., Hamido Fujita, Sulatha V. Bhandary, Anjan Gudigar, Jen Hong Tan, e U. Rajendra Acharya. 2018. "Deep convolution neural network for accurate diagnosis of glaucoma using digital fundus images". *Information Sciences* 441:41–49. doi: 10.1016/j.ins.2018.01.051.
- Randive, Santosh Nagnath, Ranjan K. Senapati, e Amol D. Rahulkar. 2019. "A review on computer-aided recent developments for automatic detection of diabetic retinopathy". *Journal of medical engineering & technology* 43(2):87–99.
- Rank, Elisabet A., Stefan Nevlacsil, Paul Muellner, Rainer Hainberger, Matthias Salas, Stefan Gloor, Marcus Duelk, Martin Sagmeister, Jochen Kraft, e Rainer A. Leitgeb. 2021. "In vivo human retinal swept source optical coherence tomography and angiography at 830 nm with a CMOS compatible photonic integrated circuit". *Scientific Reports* 11(1):1–12.
- Rauscher, Franziska Georgia, Panagiotis Azmanis, Nicole Körber, Christian Koch, Jens Hübel, Wencke Vetterlein, Beatrice Werner, Jens Thielebein, Jens Dawczynski, e Peter Wiedemann. 2013. "Optical coherence tomography as a diagnostic tool for retinal pathologies in avian ophthalmology". *Investigative ophthalmology & visual science* 54(13):8259–69.
- Redmon, Joseph, Santosh Divvala, Ross Girshick, e Ali Farhadi. 2016. "You only look once: Unified, real-time object detection". P. 779–88 em.
- Russo, Andrea, Francesco Morescalchi, Ciro Costagliola, Luisa Delcassi, e Francesco Semeraro. 2015. "A novel device to exploit the smartphone camera for fundus photography". *Journal of ophthalmology* 2015.
- Saeed, Ali Q., Siti Norul Huda Sheikh Abdullah, Jemaima Che-Hamzah, e Ahmad Tarmizi Abdul Ghani. 2021. "Accuracy of Using Generative Adversarial Networks for Glaucoma Detection: Systematic Review and Bibliometric Analysis". *Journal of medical Internet research* 23(9):e27414.
- Salam, Anum A., Tehmina Khalil, M. Usman Akram, Amina Jameel, e Imran Basit. 2016. "Automated detection of glaucoma using structural and non structural features". *Springerplus* 5(1):1–21.
- Say, Emil AT, Sandor Ferenczy, George N. Magrath, Wasim A. Samara, Chloe TL Khoo, e Carol L. Shields. 2017. "Image quality and artifacts on optical coherence tomography angiography: comparison of pathologic and paired fellow eyes in 65 patients with unilateral choroidal melanoma treated with plaque radiotherapy". *Retina* 37(9):1660–73.

- Sengupta, Sourya, Amitojdeep Singh, Henry A. Leopold, Tanmay Gulati, e Vasudevan Lakshminarayanan. 2020. "Ophthalmic diagnosis using deep learning with fundus images—A critical review". *Artificial Intelligence in Medicine* 102:101758.
- Septiarini, Anindita, Agus Harjoko, Reza Pulungan, e Retno Ekantini. 2018. "Automated detection of retinal nerve fiber layer by texture-based analysis for glaucoma evaluation". *Healthcare informatics research* 24(4):335–45.
- Serener, Ali, e Sertan Serte. 2019. "Transfer learning for early and advanced glaucoma detection with convolutional neural networks". P. 1–4 em. IEEE.
- Sevastopolsky, Artem. 2017. "Optic disc and cup segmentation methods for glaucoma detection with modification of U-Net convolutional neural network". *Pattern Recognition and Image Analysis* 27(3):618–24.
- Sevastopolsky, Artem, Stepan Drapak, Konstantin Kiselev, Blake M. Snyder, Jeremy D. Keenan, e Anastasia Georgievskaya. 2019. "Stack-U-Net: refinement network for improved optic disc and cup image segmentation". P. 78–78 em, organizado por E. D. Angelini e B. A. Landman. SPIE.
- Shankaranarayana, Sharath M., Keerthi Ram, Kaushik Mitra, e Mohanasankar Sivaprakasam. 2019. "Fully convolutional networks for monocular retinal depth estimation and optic disc-cup segmentation". *IEEE journal of biomedical and health informatics* 23(4):1417–26.
- Sharif, Najam A. 2018. "Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision". *Neural regeneration research* 13(7):1145.
- Shaw, Bret R., Jeong Yeob Han, Robert P. Hawkins, James Stewart, Fiona McTavish, e David H. Gustafson. 2007. "Doctor–patient relationship as motivation and outcome: Examining uses of an interactive cancer communication system". *International journal of medical informatics* 76(4):274–82.
- Silva, Alessandro R., e Mylène CQ Farias. 2020. "Perceptual quality assessment of 3D videos with stereoscopic degradations". *Multimedia Tools and Applications* 79(1):1603–23.
- Singh, Vivek Kumar, Hatem A. Rashwan, Farhan Akram, Nidhi Pandey, Md Mostafa Kamal Sarker, Adel Saleh, Saddam Abdulwahab, Najlaa Maarroof, Jordina Torrents-Barrena, e Santiago Romani. 2018. "Retinal Optic Disc Segmentation Using Conditional Generative Adversarial Network." P. 373–80 em.
- Sivaswamy, Jayanthi, S. Krishnadas, Arunava Chakravarty, G. Joshi, e A. Syed Tabish. 2015. "A comprehensive retinal image dataset for the assessment of glaucoma from the optic nerve head analysis". *JSM Biomedical Imaging Data Papers* 2(1):1004.
- Sivaswamy, Jayanthi, S. R. Krishnadas, Gopal Datt Joshi, Madhulika Jain, e A. Ujjwaft Syed Tabish. 2014. "Drishti-GS: Retinal image dataset for optic nerve head(ONH) segmentation". P. 53–56 em. IEEE.

- Song, Chuangye, Bin Yang, Lin Zhang, e Dongxiu Wu. 2021. "A handheld device for measuring the diameter at breast height of individual trees using laser ranging and deep-learning based image recognition". *Plant Methods* 17(1):1–15.
- Soomro, Taha, Neil Shah, Magdalena Nistrata-Ortiz, Timothy Yap, Eduardo M. Normando, e M. Francesca Cordeiro. 2020. "Recent advances in imaging technologies for assessment of retinal diseases". *Expert Review of Medical Devices* 17(10):1095–1108.
- Sreng, Syna, Noppadol Maneerat, Kazuhiko Hamamoto, e Khin Yadanar Win. 2020. "Deep learning for optic disc segmentation and glaucoma diagnosis on retinal images". *Applied Sciences* 10(14):4916.
- Stein, Joshua D., Taylor S. Blachley, e David C. Musch. 2013. "Identification of persons with incident ocular diseases using health care claims databases". *American journal of ophthalmology* 156(6):1169–75.
- Stein, Joshua D., Denise S. Kim, Leslie M. Niziol, Nidhi Talwar, Bin Nan, David C. Musch, e Julia E. Richards. 2011. "Differences in rates of glaucoma among Asian Americans and other racial groups, and among various Asian ethnic groups". *Ophthalmology* 118(6):1031–37.
- Sun, Xu, Yanwu Xu, Wei Zhao, Tianyuan You, e Jiang Liu. 2018. "Optic Disc Segmentation from Retinal Fundus Images via Deep Object Detection Networks". P. 5954–57 em Vol. 2018. IEEE.
- Sun, Zixi, Qi Zhou, Huajin Li, Lizhu Yang, Shijing Wu, e Ruifang Sui. 2017. "Mutations in crystallin genes result in congenital cataract associated with other ocular abnormalities". *Molecular Vision* 23:977.
- Szegedy, Christian, Sergey Ioffe, Vincent Vanhoucke, e Alexander A. Alemi. 2017. "Inception-v4, inception-resnet and the impact of residual connections on learning".
- Tabassum, Munazza, Tariq M. Khan, Muhammad Arsalan, Syed Saud Naqvi, Mansoor Ahmed, Hussain Ahmed Madni, e Jawad Mirza. 2020. "CDED-Net: Joint segmentation of optic disc and optic cup for glaucoma screening". *IEEE Access* 8:102733–47.
- Tajbakhsh, Nima, Jae Y. Shin, Suryakanth R. Gurudu, R. Todd Hurst, Christopher B. Kendall, Michael B. Gotway, e Jianming Liang. 2016. "Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning?" *IEEE transactions on medical imaging* 35(5):1299–1312.
- Takwoingi, Yemisi, Adriana P. Botello, Jennifer M. Burr, Augusto Azuara-Blanco, David F. Garway-Heath, Hans G. Lemij, Roshini Sanders, Anthony J. King, Jonathan J. Deeks, e Surveillance for Ocular Hypertension Study Group. 2014. "External validation of the OHTS-EGPS model for predicting the 5-year risk of open-angle glaucoma in ocular hypertensives". *British Journal of Ophthalmology* 98(3):309–14.
- Tan, Jen Hong, U. Rajendra Acharya, Sulatha V. Bhandary, Kuang Chua Chua, e Sobha Sivaprasad. 2017. "Segmentation of optic disc, fovea and retinal vasculature using a single convolutional neural network". *Journal of Computational Science* 20:70–79. doi: 10.1016/j.jocs.2017.02.006.

- Tan, Nicholas YQ, David S. Friedman, Ingeborg Stalmans, Iqbal Ike K. Ahmed, e Chelvin CA Sng. 2020. "Glaucoma screening: where are we and where do we need to go?" *Current opinion in ophthalmology* 31(2):91–100.
- Tan, Ou, Liang Liu, Qisheng You, Jie Wang, Aiyin Chen, John C. Morrison, Yali Jia, e David Huang. 2020. "Focal loss analysis of nerve fiber layer reflectance for glaucoma diagnosis". *arXiv preprint arXiv:2006.13522*.
- Tatham, Andrew J., Robert N. Weinreb, Linda M. Zangwill, Jeffrey M. Liebmann, Christopher A. Girkin, e Felipe A. Medeiros. 2013. "The relationship between cup-to-disc ratio and estimated number of retinal ganglion cells". *Investigative ophthalmology & visual science* 54(5):3205–14.
- Teikari, Petteri, Raymond P. Najjar, Leopold Schmetterer, e Dan Milea. 2019. "Embedded deep learning in ophthalmology: making ophthalmic imaging smarter". *Therapeutic advances in ophthalmology* 11:2515841419827172.
- Thakkar, Kartik, Kinjan Chauhan, Anand Sudhalkar, Ravi Gulati, e M. Ophthalmologist. 2017. "Detection of glaucoma from retinal fundus images by analysing isnt measurement and features of optic cup and blood vessels". *Int. J. Eng. Technol. Sci. Res. IJETS* 4(7):2394–3386.
- Thakur, Niharika, e Mamta Juneja. 2018. "Survey on segmentation and classification approaches of optic cup and optic disc for diagnosis of glaucoma". *Biomedical Signal Processing and Control* 42:162–89.
- Tham, Yih-Chung, Xiang Li, Tien Y. Wong, Harry A. Quigley, Tin Aung, e Ching-Yu Cheng. 2014. "Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040". *Ophthalmology* 121(11):2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Thurtell, Matthew J., Randy H. Kardon, e Mona K. Garvin. 2018. "Local estimation of the degree of optic disc swelling from color fundus photography". *Computational Pathology and Ophthalmic Medical Image Analysis* 11039:277.
- Ting, Daniel Shu Wei, Carol Yim-Lui Cheung, Gilbert Lim, Gavin Siew Wei Tan, Nguyen D. Quang, Alfred Gan, Haslina Hamzah, Renata Garcia-Franco, Ian Yew San Yeo, e Shu Yen Lee. 2017. "Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabete". *Jama* 318(22):2211–23.
- Trucco, Emanuele, Alfredo Ruggeri, Thomas Karnowski, Luca Giancardo, Edward Chaum, Jean Pierre Hubschman, Bashir Al-Diri, Carol Y. Cheung, Damon Wong, e Michael Abramoff. 2013. "Validating retinal fundus image analysis algorithms: issues and a proposal". *Investigative ophthalmology & visual science* 54(5):3546–59.
- Truong, Prune, Stefanos Apostolopoulos, Agata Mosinska, Samuel Stucky, Carlos Ciller, e Sandro De Zanet. 2019. "Glampoints: Greedily learned accurate match points". P. 10732–41 em.
- Vermeulen, Andreas François. 2020. "Unsupervised learning: deep learning". P. 225–41 em *Industrial Machine Learning*. Springer.

- Verri Lucca, Arielle, Luís Augusto Silva, Rodrigo Luchtenberg, Leonardo Garcez, Xuzeng Mao, Raúl García Ovejero, Ivan Miguel Pires, Jorge Luis Victória Barbosa, e Valderi Reis Quietinho Leithardt. 2020. "A case study on the development of a data privacy management solution based on patient information". *Sensors* 20(21):6030.
- Wang, Meng, Kai Yu, Weifang Zhu, Fei Shi, e Xinjian Chen. 2019. "Multi-Strategy Deep Learning Method for Glaucoma Screening on Fundus Image". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 60(9):6148–6148.
- Weinreb, Robert N., Christopher KS Leung, Jonathan G. Crowston, Felipe A. Medeiros, David S. Friedman, Janey L. Wiggs, e Keith R. Martin. 2016. "Primary open-angle glaucoma". *Nature reviews Disease primers* 2(1):1–19.
- Werginz, Paul, Bing-Yi Wang, Zhijie Charles Chen, e Daniel Palanker. 2020. "On optimal coupling of the 'electronic photoreceptors' into the degenerate retina". *Journal of Neural Engineering* 17(4):045008.
- Willmott, Cort J., e Kenji Matsuura. 2005. "Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance". *Climate research* 30(1):79–82.
- Wu, Annie, Anthony P. Khawaja, Louis R. Pasquale, e Joshua D. Stein. 2020. "A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma". *Eye* 34(1):12–28.
- Xu, Yongli, Man Hu, Hanruo Liu, Hao Yang, Huaizhou Wang, Shuai Lu, Tianwei Liang, Xiaoxing Li, Mai Xu, e Liu Li. 2021. "A hierarchical deep learning approach with transparency and interpretability based on small samples for glaucoma diagnosis". *NPJ digital medicine* 4(1):1–11.
- Yang, Jie, Simon Fong, Han Wang, Quanyi Hu, Chen Lin, Shigao Huang, Jian Shi, Kun Lan, Rui Tang, e Yaoyang Wu. 2021. "Artificial intelligence in ophthalmopathy and ultra-wide field image: A survey". *Expert Systems with Applications* 182:115068.
- Yang, Pan, Naixue Xiong, e Jingli Ren. 2020. "Data security and privacy protection for cloud storage: A survey". *IEEE Access* 8:131723–40.
- Yu, Shuang, Di Xiao, Shaun Frost, e Yogesan Kanagasingam. 2019. "Robust optic disc and cup segmentation with deep learning for glaucoma detection". *Computerized Medical Imaging and Graphics* 74:61–71.
- Yum, Hae Ri, Shin Hae Park, e Sun Young Shin. 2021. "Change of ocular parameters in children with large cup-to-disc ratio and interocular cup-to-disc ratio asymmetry". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 259(11):3453–59.
- Zaleska-Żmijewska, Anna, Jacek P. Szaflik, Paweł Borowiecki, Katarzyna Pohnke, Urszula Romaniuk, Izabela Szopa, Jacek Pniewski, e Jerzy Szaflik. 2020. "A new platform designed for glaucoma screening: identifying the risk of glaucomatous optic neuropathy using fundus photography with deep learning architecture together with intraocular pressure measurements". *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica* 122(1):1–6.

- Zengin, Hasan, José Camara, Paulo Coelho, João MF Rodrigues, e António Cunha. 2020. "Low-Resolution Retinal Image Vessel Segmentation". P. 611–27 em. Springer.
- Zhang, Zhuo, Ruchir Srivastava, Huiying Liu, Xiangyu Chen, Lixin Duan, Damon Wing Kee Wong, Chee Keong Kwoh, Tien Yin Wong, e Jiang Liu. 2014. "A survey on computer aided diagnosis for ocular diseases". *BMC medical informatics and decision making* 14(1):1–29.
- Zhang, Zhuo, Feng Shou Yin, Jiang Liu, Wing Kee Wong, Ngan Meng Tan, Beng Hai Lee, Jun Cheng, e Tien Yin Wong. 2010. "Origa-light: An online retinal fundus image database for glaucoma analysis and research". P. 3065–68 em. IEEE.
- Zhao, Rongchang, Xuanlin Chen, Xiyao Liu, Zailiang Chen, Fan Guo, e Shuo Li. 2019. "Direct cup-to-disc ratio estimation for glaucoma screening via semi-supervised learning". *IEEE journal of biomedical and health informatics* 24(4):1104–13.
- Zheng, Yalin, Mohd Hanafi Ahmad Hijazi, e Frans Coenen. 2012. "Automated 'disease/no disease' grading of age-related macular degeneration by an image mining approach". *Investigative ophthalmology & visual science* 53(13):8310–18.
- Zhou, Dingfu, Jin Fang, Xibin Song, Chenye Guan, Junbo Yin, Yuchao Dai, e Ruigang Yang. 2019. "Iou loss for 2d/3d object detection". P. 85–94 em. IEEE.
- Zhou, Wei, Yugen Yi, Jining Bao, e Wenle Wang. 2019. "Adaptive weighted locality-constrained sparse coding for glaucoma diagnosis". *Medical & Biological Engineering & Computing* 57(9):2055–67.
- Zilly, Julian, Joachim M. Buhmann, e Dwarikanath Mahapatra. 2017. "Glaucoma detection using entropy sampling and ensemble learning for automatic optic cup and disc segmentation". *Computerized Medical Imaging and Graphics* 55:28–41.
- Ziyuan, Liu, Ao Mingxin, Wang Wei, e Hou Zhiqiang. 2020. "Effectiveness of EYESI binocular indirect ophthalmoscope simulation training system as an assessment and training platform for ophthalmic residents". *Ophthalmology in China* 29(3):230.