



**UNIVERSIDADE D
COIMBRA**

**FACULDADE
DE
MEDICINA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

JOÃO PEDRO VIEIRA NETO MURTA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE FERRAMENTAS
AUTOMÁTICAS DE ANÁLISE DE PROGRESSÃO EM
ECTASIAS DA CÓRNEA**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

Professora Doutora Andreia Rosa

Dr. Miguel Raimundo

Abril/2019

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE FERRAMENTAS AUTOMÁTICAS DE ANÁLISE DE PROGRESSÃO EM ECTASIAS DA CÓRNEA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

Autores e Afiliações

Autoria: João Pedro Vieira Neto Murta¹ – joaopmurta@gmail.com

Orientador: Andreia de Faria Martins Rosa – andreia.rosa@gmail.com^{1,2}

Co-Orientador: Miguel de Oliveira Tavares Mendes Raimundo –
mglraimundo@gmail.com^{1,2}

1 – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2 – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Índice

Lista de Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discussão.....	15
Agradecimentos.....	17
Comunicações Científicas Associadas.....	17
Referências Bibliográficas.....	18

Lista de Abreviaturas

AK	Amsler-Krumeich
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CXL	Corneal collagen cross-linking
D	Dioptria
G1	<i>Grader 1</i> (expert na área de córnea)
G2	<i>Grader 2</i> (não expert na área de córnea)
IHD	<i>Índex of height decentration</i>
ISV	<i>Índex of surface variance</i>
K1	Queratometria anterior plana
K2	Queratometria anterior curva
Km	Queratometria média
Kmáx	Queratometria máxima
QC	Queratocone
SW	<i>Sotfware</i>

RESUMO

Introdução

Apresentamos um novo *software* que compara automaticamente os parâmetros tomográficos e avalia a progressão do queratocone com base em critérios pré-determinados. O *software* tem utilidade clínica como uma ferramenta de suporte na decisão médica e é compatível com a maioria dos tomógrafos comercialmente disponíveis e, portanto, não está restrito a um único dispositivo.

Material e Métodos

Desenvolvimento de uma ferramenta informática capaz de identificar progressão em doentes com queratocone. Numa segunda fase, foi realizada a validação desta ferramenta através da comparação com os resultados obtidos com classificadores (*graders*) humanos com experiência nesta área (córnea e cirurgia refrativa). Para esta validação, estudaram-se retrospectivamente olhos com queratocone, seguidos na consulta de córnea do serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Os critérios de inclusão centraram-se em doentes com queratocone diagnosticado clinicamente e topograficamente. Excluíram-se doentes com intervenção cirúrgica prévia. Foram incluídos os exames topográficos (Pentacam) seriados, separados por mais de 4 meses, de todos os doentes observados no serviço de Oftalmologia do CHUC com queratocone e cujos exames estavam disponíveis em formato digital. Foi comparada a classificação automática obtida com o *software* (em progressão ou estável) com o parecer de um *grader* diferenciado. Foi também incluído um *grader* indiferenciado (não dedicado à área da córnea) para avaliação da utilidade do *software* para o utilizador geral. Os *graders* classificaram subjetivamente cada olho em 0 – não progressão, 1 – progressão duvidosa, 2 – progressão clara. Na análise de concordância entre os *graders* e o *software* foram avaliados: a percentagem de concordância, o Kappa de Cohen (κ) e Gwet's AC. Para os dois coeficientes estatísticos, o grau de concordância entre: 0 a 0.2 (insignificante), 0.2 a 0.4 (mediano), 0.4 a 0.6 (moderado), 0.6 a 0.8 (substancial) e 0.8 a 1.0 (quase perfeito).

Resultados

Incluímos 43 olhos de 26 doentes com queratocone, submetidos a exames tomográficos realizados num período médio de 7.55 ± 2.64 meses através do Pentacam®. A percentagem de concordância entre o *software* e o *grader* expert na área de córnea foi de 92.3% [95% CI 0.88-0.97, $p < 0.001$], com um κ de Cohen de 0.80 [95% CI 0.67-0.93, $p < 0.001$] e com um Gwet's AC de 0.85 [95% CI 0.67-0.94, $p < 0.001$], representando uma concordância quase perfeita em ambos os coeficientes estatísticos. A concordância com o *grader* não especializado em córnea foi ligeiramente mais baixa, com 88.4% [95%

CI 0.83-0.93, $p < 0.001$] com κ de Cohen de 0.67 [95% CI 0.51-0.82, $p < 0.001$] e com um Gwert's AC de 0.75 [95% CI 0.60-0.89, $p < 0.001$], representando uma concordância substancial.

Discussão

A ferramenta proposta demonstra excelente concordância com um *grader* especialista em córnea. Acreditamos que esta ferramenta pode ser útil para comparar rapidamente os parâmetros tomográficos em exames seriados de pacientes com queratocone, melhorando as condições de trabalho dos profissionais que lidam com esta patologia diariamente. Além disso, pode ser uma ferramenta útil ao oftalmologista geral, que poderá não estar familiarizado com a interpretação de exames tomográficos e / ou com a avaliação da progressão do queratocone.

Palavras-chave

Queratocone; fatores epidemiológicos; fatores clínicos; fatores topográficos; progressão.

ABSTRACT

Introduction

We present a novel software tool that automatically compares tomographic parameters and evaluates keratoconus progression based on prespecified criteria. The software has clinical utility as a supporting tool in medical decision and is able to accept parameters from most commercially available tomographers and thus is not restricted to a single device.

Materials and Methods

Development of a software capable of identifying progression in patients with keratoconus. In a second phase, validation of this tool through the comparison with the results obtained by human classifiers. For this validation, patients with keratoconus, followed in the corneal consultation of the Ophthalmology Department of the Hospital and University Center of Coimbra (CHUC), were retrospectively studied. Inclusion criteria were centered on patients with clinically and topographically diagnosed keratoconus. Patients with prior surgical intervention were excluded. We included consecutive topographic exams (Pentacam) of all patients seen at the Ophthalmology Department of CHUC with keratoconus and whose examinations were available digitally.

Two graders (one cornea specialist and one general ophthalmologist) evaluated two tomographic scans of keratoconus patients separated by more than 4 months and subjectively classified each pair in 0 – no progression, 1 – doubtful progression, 2 – clear progression. The graders were instructed to evaluate as they would in a real-life setting and no other grading guidelines were provided. The agreement between the automated software and each grader was evaluated: percentage of agreement, Cohen's kappa (κ) and Gwet's AC. For both coefficients, the agreement degree: 0 to 0.2 (poor); 0.2 to 0.4 (fair); 0.4 to 0.6 (moderate); 0.6 to 0.8 (substantial) and 0.8 to 1.0 (almost perfect).

Results

We included 43 eyes from 26 keratoconus patients (age 27.9 ± 6.9 years) that underwent consecutive tomographic evaluation (7.5 ± 2.6 months between exams) using the Oculus Pentacam HR[®]. The agreement between the software and a cornea specialist was very high, 92.3% [95% CI 0.88-0.97, $p < 0.001$], with a Cohen's κ of 0.80 [95% CI 0.67-0.93, $p < 0.001$], representing almost perfect agreement. The agreement with a general ophthalmologist was lower, 88.4% [95% CI 0.83-0.93, $p < 0.001$], with a Cohen's κ of 0.66 [95% CI 0.51-0.83, $p < 0.001$], representing substantial agreement.

Discussion

The proposed software tool demonstrates excellent agreement with an expert grader in keratoconus progression. We believe this tool may be useful in quickly comparing critical tomographical parameters in serial exams of keratoconus patients, thus potentially improving clinical workflows. Furthermore, it may be a useful adjunct to the general ophthalmologist who may not be familiar with either tomographic examinations and/or evaluation of keratoconus progression.

Keywords

Keratoconus; epidemiological factors; clinical factors; topographic factors; progression.

Introdução

O queratocone (QC) é uma patologia não-inflamatória, degenerativa, bilateral e progressiva, caracterizada por uma ectasia e diminuição de espessura da córnea.(1-3) A apresentação inicial ocorre tipicamente na adolescência.(4) É uma patologia multifatorial que resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais, onde se inclui o “*chronic eye rubbing*”.(4-6) É a ectasia corneana progressiva mais comum, condicionando astigmatismo irregular e miopia, com impacto na qualidade de vida dos doentes numa percentagem significativa dos casos.(7) Em casos avançados, o aparecimento de opacidades corneanas visualmente significativas e diminuição da acuidade visual não corrigível refractivamente pode levar à realização transplante de córnea (queratoplastia penetrante ou lamelar anterior).(5)

Tem início insidioso com progressão irreversível, logo é de extrema importância diagnosticar esta patologia em fases iniciais de doença, e detetar a sua progressão precocemente.(2, 5) A introdução da topografia e tomografia da córnea melhoraram a capacidade de diagnosticar QC, pela deteção de ectasia da córnea antes do aparecimento de sinais e sintomas. A análise tomográfica permite analisar a face anterior e posterior da córnea, e assim estabelecer um diagnóstico precoce. (2, 8, 9)

O tratamento do QC depende da severidade e do grau de progressão da doença. A introdução do “*corneal collagen cross-linking (CXL)*” permitiu diminuir o número de doentes com necessidade de transplantação. O uso de CXL no tratamento do QC tem como objetivo estabilizar a progressão da ectasia. (10, 11)

O sistema de classificação de Amsler-Krumeich (AK) é dos sistemas mais antigos e mais comumente utilizados na classificação de queratocone. Divide os doentes em 4 estadios (1-4), baseando-se na refração espectral, queratometria central, presença ou não de cicatriz corneana e na espessura central da córnea. Esta classificação falha no reconhecimento de qualquer alteração para além das existentes na superfície anterior da córnea, não utilizando as informações provenientes dos avanços tecnológicos e imagiológicos de diagnóstico e progressão de ectasias da córnea.(3, 12)

De acordo com estes avanços, foi desenvolvido um novo sistema de classificação de queratocone: “*The ABCD Grading System*”. Inclui a análise da superfície anterior e posterior da córnea, o ponto onde a córnea atinge a sua espessura mínima e a acuidade visual, dividindo os doentes em 5 estadios (0-4). É um sistema relativamente simples de usar, e tem a vantagem de avaliar cada componente independentemente, reconhecendo doença subclínica e acrescentando o estadio 0 para melhor compreender a ausência de possível doença.(3, 12)

A enorme quantidade de parâmetros tomográficos e índices topométricos passíveis de avaliar em exames tomográficos torna a avaliação da progressão de queratocone num processo moroso e complexo. Neste trabalho apresentamos um novo *software* de apoio à decisão clínica (Figura 1), especificamente criada para facilmente avaliar um conjunto de parâmetros críticos para a progressão

do queratocone em exames seriados. De seguida foi realizada uma análise de concordância entre o *software* (SW) e dois grades, um com diferenciação na área da córnea e um oftalmologista geral, com o parecer do *grader* diferenciado – *Grader 1* (G1), e o *grader* indiferenciado (não dedicado à área da Córnea) – *Grader 2* (G2) para avaliação da utilidade do *software* para o utilizador geral.

Materiais e Métodos

Desenvolveu-se uma aplicação informática com o objetivo de identificar progressão em doentes com queratocone através da avaliação de parâmetros automaticamente extraídos de exames tomográficos. Assim, é possível a comparação de exames tomográficos seriados realizados pelos doentes, com gráficos representativos da queratometria anterior plana (K1) e curva (K2), queratometria média (Km) e queratometria máxima (Kmáx), paquimetria central e mínima, elevação posterior e índices topométricos de diagnóstico como o ISV (*index of surface variance*) e IHD (*index of height decentration*).

Os critérios de progressão utilizados pela aplicação são configuráveis pelo utilizador e, no presente estudo, considerou-se o aumento de K1, K2 ou Kmáx de 1 dioptria (D) assinalando-o a vermelho, um aumento entre 0.5 D e 1.0 assinalado a amarelo, sendo um aumento inferior a 0.5 D considerado irrelevante na deteção de progressão; uma diminuição da espessura entre 2 e 5% (assinalada a amarelo) e igual ou superior a 5% (a vermelho). Consideramos que um doente está em progressão da doença, segundo esta ferramenta, se, com menos de 25 anos tiver qualquer parâmetro reportado a vermelho ou dois reportados a amarelo, e, em doentes com mais de 25 anos, apenas parâmetros reportados a vermelho. Apenas um parâmetro a amarelo em doentes com menos de 25 anos, ou qualquer amarelo em doentes com mais de 25 anos, assumimos que a progressão da doença é duvidosa, sendo necessário uma reavaliação para melhor compreensão do estado de progressão no doente em questão.

O *software* tem como objetivo estudar a evolução dos parâmetros topográficos, com pelo menos dois exames de Pentacam® efetuados num intervalo de pelo menos 4 ou 6 meses se idade inferior ou superior a 25 anos respetivamente, sem qualquer cirurgia nesse período, estimando a probabilidade de cada doente estar em progressão da doença.

Dois *graders* (um especialista em córnea e um oftalmologista geral) avaliaram tomografias de doentes com QC separados por mais de 4 meses, e classificaram subjetivamente cada olho em 0 – não progressão, 1 – progressão duvidosa, 2 – progressão clara. Os *graders* foram instruídos a avaliar cada caso como o fariam na sua prática clínica e não foi fornecida qualquer outra orientação de classificação, de forma a melhor aproximar a prática clínica diária. Incluímos olhos de doentes com queratocone, seguidos na consulta de córnea do serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Os critérios de inclusão centraram-se em doentes com queratocone diagnosticado clínica e topograficamente. Excluíram-se doentes com intervenção cirúrgica prévia. Todos os doentes foram submetidos a duas avaliações topográficas por Pentacam®. Adicionalmente realizou-se a consulta dos processos clínicos. As características incluídas foram as acuidades visuais, com e sem correção, próximas da data de realização do exame topográfico. Características epidemiológicas como o sexo e a idade dos doentes foram também incluídas. Em relação aos parâmetros do Pentacam® incluímos a queratometria anterior e posterior (K1- meridiano mais plano;

K2- meridiano mais curvo), queratometria máxima (kmáx), astigmatismo anterior e posterior, paquimetria central e mínima, e índices do queratocone referidos anteriormente.

A análise estatística foi realizada com o STATA (versão 14, StataCorp LLC, Texas, EUA). As variáveis categóricas foram apresentadas na forma de proporções (absolutas e relativas) e as contínuas pelo cálculo da média e desvio padrão. Na análise de concordância entre os *graders* e o *software* foram avaliados: a percentagem de concordância, o Kappa de Cohen (κ) e Gwet's AC. Para os dois coeficientes estatísticos, o grau de concordância considerou-se como 0 a 0.2 (insignificante), 0.2 a 0.4 (mediano), 0.4 a 0.6 (moderado), 0.6 a 0.8 (substancial) e 0.8 a 1.0 (quase perfeito). Optou-se pela apresentação de ambos os coeficientes, o Kappa de Cohen por ser o coeficiente mais frequentemente reportado neste tipo de estudos, bem como o Gwet's AC, mais recente, tido como mais robusto em casos de amostras com distribuições assimétricas.(13,14)

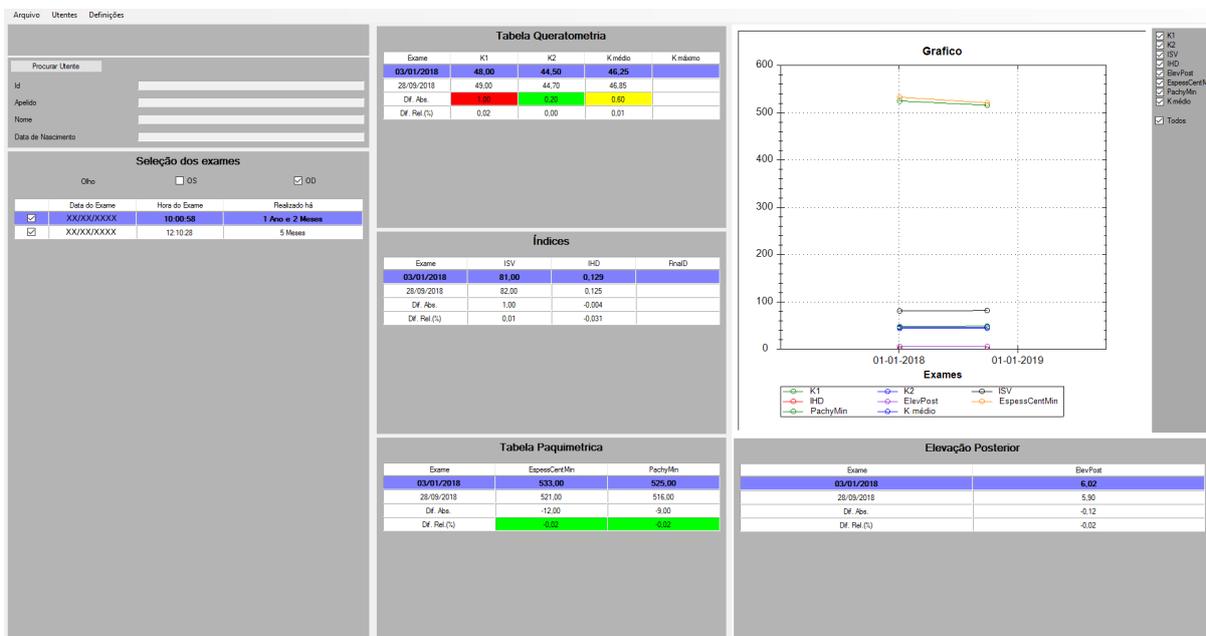


Figura 1: Layout do Software.

ElevPost - elevação posterior; EspessCentMin - espessura central da córnea; IHD - *Index of height decentration*; ISV - *Index of surface variance*; K1 - queratometria anterior plana; K2 - queratometria anterior curva; K máximo - queratometria máxima; K médio - queratometria média; OD - olho direito; OS - olho esquerdo; PachyMin - espessura mínima da córnea.

Resultados

A análise descritiva de 43 olhos de 26 doentes com QC, indica que 73.08% (n=19) são do sexo masculino, com idade média de 27.9±6.9 anos (idade mínima: 16 anos, idade máxima: 40 anos), com exames tomográficos realizados num período médio de 7.55±2.64 meses (mínimo 4.01 meses, máximo 14.94 meses).

A comparação da análise de doentes em progressão de doença, entre o SW proposto, G1 e G2 (Tabela 1) demonstra que, segundo a avaliação pelo SW, 62.79% dos doentes não têm progressão da doença e 27.91% estão em progressão, sendo a progressão duvidosa nos restantes doentes. A avaliação pelo G1 indica a mesma percentagem de doentes em progressão em relação ao SW, 62.79%, classificando apenas 23.26% com doença em progressão. Finalmente, o G2 assume doença estável em 53.49% dos doentes, classificando apenas 11.63% dos doentes em progressão, sendo mais elevada a percentagem de progressão duvidosa com 34.88% dos doentes.

O resultado binarizado, onde diferenciámos a doença estável e progressão duvidosa *versus* progressão de doença, privilegia objetivar os doentes em progressão clara de doença. A avaliação pelo SW, G1 e G2 revela que 27.91%, 23.26% e 11.63% dos doentes têm QC em progressão, respetivamente.

Foi calculado também a diferença (*grader-software*) no estudo. Após binarização dos resultados, o SW não subestimou a progressão clara de doença em qualquer doente, sobrestimando este resultado em comparação com os *graders* G1 e G2 em 2 e 7 doentes respetivamente.

A percentagem de concordância entre G1 (especialista em córnea) e o SW foi de 92.3% [95% CI 0.88-0.97, p<0.001], com um κ de Cohen de 0.80 [95% CI 0.67-0.93, p<0.001] e com um Gwet's AC de 0.85 [95% CI 0.67-0.94, p<0.001], representando uma concordância quase perfeita em ambos os coeficientes estatísticos. A concordância para G2 (oftalmologista geral) foi ligeiramente mais baixa, com 88.4% [95% CI 0.83-0.93, p<0.001] com κ de Cohen de 0.67 [95% CI 0.51-0.82, p<0.001] e com um Gwet's AC de 0.75 [95% CI 0.60-0.89, p<0.001], representando uma concordância substancial com o SW. Com o resultado binarizado, a concordância de ambos os *graders* é mais elevada.

Tabela 1. Comparação da análise de progressão do *Software* proposto e dos *graders*.

	Software	Grader 1 (Expert)	Grader 2 (Non-expert)
Sem Progressão	62.79% (27)	62.79% (27)	53.49% (23)
Progressão Duvidosa	9.30% (4)	13.95% (6)	34.88% (15)
Em Progressão	27.91% (12)	23.26% (10)	11.63% (5)
Binarizado			
Sem Progressão definitiva	72.09% (31)	76.74% (33)	88.37% (38)
Progressão Definitiva	27.91% (12)	23.26% (10)	11.63% (5)

Tabela 2. Análise de concordância com o *software* proposto.

	VS Grader 1 (<i>Expert</i>)	VS Grader 2 (<i>Non-expert</i>)	VS Graders 1 e 2
Percentagem de concordância (95% CI)	92.3% (p<0.001) [0.87-0.97]	88.4% (p<0.001) [0.83-0.93]	89.7% (p<0.001) [0.86-0.93]
κ de Cohen (95%CI)	80.1% (p<0.001) [0.67-0.93]	66.6% (p<0.001) [0.51-0.82]	71.0% (p<0.001) [0.59-0.83]
Gwet's AC (95%CI)	84.6% (p<0.001) [0.67-0.94]	74.6% (p<0.001) [0.60-0.89]	77.9% (p<0.001) [0.68-0.88]
Binarizado			
Percentagem de concordância (95% CI)	95.4% (p<0.001) [0.89-1.0]	83.7% (p<0.001) [0.72-0.95]	89.2% (p<0.001) [0.81-0.97]
κ de Cohen (95%CI)	87.2% (p<0.001) [0.71-1.0]	51.0% (p=0.002) [0.20-0.81]	67.7% (p<0.001) [0.48-0.88]
Gwet's AC (95%CI)	92.5% (p<0.001) [0.82-1.0]	76.2% (p<0.001) [0.57-0.95]	83.8% (p<0.001) [0.71-0.97]

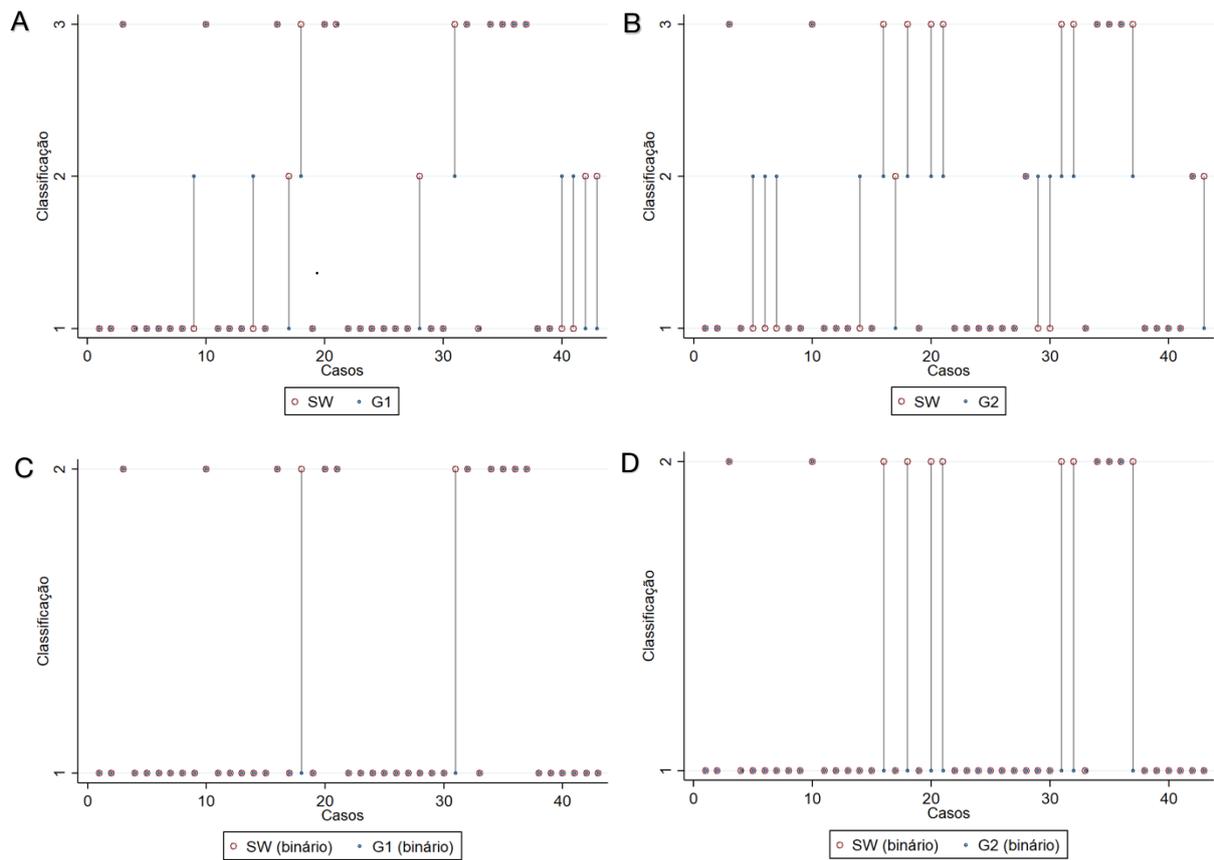


Figura 2. Gráficos de concordância entre as diferentes combinações de *graders* (A) SW vs G1 (B) SW vs G2 (C) SW binarizado vs G1 binarizado (D) SW binarizado vs G2 binarizado. As linhas entre pontos representam disparidades de concordância entre o *software* e o *grader*.

Discussão

Este trabalho focou-se na validação de uma ferramenta automática de análise de progressão em ectasias da córnea. A análise foi motivada pela necessidade de comparação simples e direta de parâmetros tomográficos, e acreditamos que esta ferramenta pode ser útil na avaliação de exames seriados de doentes com QC, potencialmente melhorando as condições de trabalho dos profissionais que lidam com esta patologia diariamente. Pode ainda tornar-se um meio auxiliar de avaliação de progressão de ectasia. Este estudo é único, não sendo encontrado na literatura qualquer evidência da existência de uma ferramenta semelhante na avaliação da progressão de queratocone.

Os resultados obtidos na comparação de progressão entre o SW e os *graders* são relativos a uma população de doentes com diagnóstico estabelecido de QC, sem cirurgias oftalmológicas efetuadas anteriormente, seguidos na consulta de córnea do serviço de Oftalmologia dos CHUC.

A avaliação da progressão dos doentes, quer por parte do SW, quer por parte dos *graders*, foi maioritariamente baseada em exames tomográficos seriados Pentacam®. Este exame tem incorporado atualmente o novo sistema de classificação de queratocone, o sistema ABDC. Deste modo, é importante apontar o acesso total a esta ferramenta por parte dos *graders* na classificação da doença. A ferramenta que desenvolvemos, ao contrário do ABDC, é compatível com a maioria dos tomógrafos de córnea atualmente comercializados, não sendo o seu uso limitado ao Pentacam®.

A população de doentes no nosso estudo tem uma idade média de 27.9 ± 6.9 anos, o que está de acordo com a literatura, sendo o QC uma doença de início na adolescência.

A concordância positiva entre o SW e o G1 92.3%, $p < 0.001$ indica um alto grau de acuidade diagnóstica por parte do SW comparando com o *grader expert* na área de córnea. Acuidade que se veio fortalecer apresentando o coeficiente estatístico de Gwet's AC de 84.6% indicando um grau de concordância quase perfeito: parâmetro máximo de 0.80 a 1.0. Relativamente ao G2 o grau de concordância indicou ser substancial com um Gwet's AC de 74.6%, $p < 0.001$, sendo a percentagem de concordância 88.4% em relação ao SW. Este é um resultado expectável, pois sendo a ferramenta proposta não só de comparação e avaliação seriada de exames tomográficos, mas também com o objetivo de ser um auxílio na deteção de progressão de doença, os valores de concordância mais elevados são com o *grader expert* na área de córnea, que tem certamente maior experiência para inferir com certeza a progressão de doença em determinado doente.

Os resultados binarizados elevam a percentagem de concordância do *grader expert* e também os coeficientes estatísticos, o que indica que a ferramenta proposta é muito precisa na deteção de doentes em clara progressão de doença. Assim, o SW tem alto valor de precisão na deteção de doentes com patologia em progressão definitiva.

A diferença calculada no estudo vem complementar a informação transmitida anteriormente do valor do SW. É importante referir que após a binarização dos resultados, o SW pode sobrestimar os resultados em relação aos *graders*, mas em situação alguma subestima este resultado. Quer isto dizer que o SW nunca classifica a progressão da doença em menor grau do que o realizado pelos *graders*, não correndo o risco de não detetar um doente em clara progressão de doença.

As principais limitações do estudo realizado foram a população relativamente curta de doentes avaliados com o diagnóstico de queratocone, a ausência de dados clínicos completos desde o diagnóstico da patologia até à atualidade, e um tempo de follow-up relativamente escasso apenas com a avaliação de dois exames consecutivos para aferir sobre a progressão de doença.

Concluimos que este estudo permitiu validar a ferramenta automática de análise de progressão em ectasias da córnea proposta pois demonstra excelente concordância com o *grader* especialista em córnea, com uma concordância substancial com o *grader* oftalmologista geral. Este software poderá assim constituir uma mais-valia na abordagem ao doente com queratocone, facilitando a comparação e interpretação de tomografias seriadas com doentes, mostrando um padrão de progressão incluindo gráficos representativos da mesma. Tornou-se também, após validação, num excelente auxiliar de avaliação de progressão, acessível a todos os profissionais, incluindo os não diferenciados na área de córnea, que podem não estar familiarizado com a interpretação de exames tomográficos e / ou com a avaliação da progressão do queratocone. Acresce-se a importância de referir que não é uma ferramenta capaz de substituir a avaliação e julgamento médico, mas é uma excelente arma para suporte na avaliação e tomada de decisão médica sobre este grupo específico de doentes com ectasias da córnea.

Agradecimentos

Agradeço à Prof^a Dra. Andreia Rosa por quem tenho uma profunda admiração, pelo apoio contínuo e pelo constante desafio à procura de oportunidade de promover o saber, de ser mais e melhor em Medicina.

Agradeço ao Dr. Miguel Raimundo por ser adepto e impulsionador de trabalhos como este, pela constante ajuda, e pela infindável disponibilidade que demonstrou desde o primeiro dia, e durante a realização deste projeto.

Agradeço ao Prof. Doutor Joaquim Murta por promover um serviço onde o trabalho dos alunos é, não só possível, como apoiado e estimulado.

Agradeço ao Dr. João Gil, Dra. Cátia Azenha e Dra. Cristina Tavares, por constituírem parte integrante da equipa de *graders*, que tornou a realização e validação deste trabalho possível.

Agradeço ao Engenheiro Paulo Barbeiro pela sua cooperação na realização e desenvolvimento do software proposto neste trabalho.

Agradeço aos 26 doentes que tornaram este trabalho possível. O melhor cuidado dos nossos doentes é o que deve motivar a procura de novos conhecimentos, tendo como fim o seu melhor tratamento.

Comunicações Científicas Associadas

O *Abstract* deste trabalho foi submetido a um congresso europeu de Oftalmologia na área da Cirurgia Implanto-Refrativa:

2019 ESCRS Annual Congress, Paris: “Grading keratoconus progression using a novel decision support software tool: an agreement analysis”. João Murta, Andreia Rosa, Miguel Raimundo, Cátia Azenha, João Gil, Cristina Tavares, Paulo Barbeiro.

Referências Bibliográficas

1. Alzahrani K, Cristian C, Harper S, Carley F, Brahma A, Morley D, et al. Corneal imaging and densitometry measurements in keratoconus patients to monitor disease progression and treatment outcomes after contact lens or Intacs treatment. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1653-8.
2. Brunner M, Czanner G, Vinciguerra R, Romano V, Ahmad S, Batterbury M, et al. Improving precision for detecting change in the shape of the cornea in patients with keratoconus. *Sci Rep*. 2018 Aug;8(1):12345.
3. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017 Nov - Dec;62(6):770-83.
4. Sharif R, Bak-Nielsen S, Hjortdal J, Karamichos D. Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Jul.
5. Rong SS, Ma STU, Yu XT, Ma L, Chu WK, Chan TCY, et al. Genetic associations for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Jul;7(1):4620.
6. Kitazawa K, Itoi M, Yokota I, Wakimasu K, Cho Y, Nakamura Y, et al. Involvement of anterior and posterior corneal surface area imbalance in the pathological change of keratoconus. *Sci Rep*. 2018 Oct;8(1):14993.
7. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozena JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11,529 eyes. *Ophthalmology*. 2019 Mar.
8. Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Jun;235(6):680-8.
9. Romano V, Vinciguerra R, Arbabi EM, Hicks N, Rosetta P, Vinciguerra P, et al. Progression of Keratoconus in Patients While Awaiting Corneal Cross-linking: A Prospective Clinical Study. *J Refract Surg*. 2018 Mar;34(3):177-80.
10. Ting DSJ, Rana-Rahman R, Chen Y, Bell D, Danjoux JP, Morgan SJ, et al. Effectiveness and safety of accelerated (9mW/cm. *Eye (Lond)*. 2019 Jan.
11. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Jan;67(1):8-15.

12. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 Jun;233(6):701-7.
13. Gwet KL: Testing the Difference of Correlated Agreement Coefficients for Statistical Significance. *Educ Psychol Meas.* 2016 Aug;76(4):609-637.
14. Gwet KL: Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. *Br J Math Stat Psychol.* 2008 May;61(Pt 1):29-48.