

Perfis de espessura epitelial em olhos normais e com ceratocone identificados por Inteligência Artificial

Epithelial thickness profiles in normal and keratoconus eyes identified by Artificial Intelligence

Giovanna Quintella Jucá Duarte Oiticica¹ , Nicolly Sarmento Jacomelli¹ , Isabel Alves Brasil Sendino² , Lethícia de Souza Santos³ ,
Letícia Vitória Pereira da Silva³ , Marcella Salomão⁴ , Renato Ambrósio Júnior² , Aydano Pamponet Machado¹ 

¹ Instituto de Computação, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

² Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

⁴ Grupo de Estudos de Tomografia e Biomecânica de Córnea do Rio de Janeiro, RJ, Rio de Janeiro, Brasil.

Como citar:

Oiticica GQ, Jacomelli NS, Sendino IA, Santos LS, Silva LV, Salomão M, et al. Perfis de espessura epitelial em olhos normais e com ceratocone identificados por Inteligência Artificial. Rev Bras Oftalmol. 2026;85:e0056.

doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20260056>

Descritores:

Córnea; Ceratocone; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Metodologias computacionais; Tomografia de coerência óptica; Inteligência artificial

Keywords:

Cornea; Keratoconus; Diagnostic techniques in ophthalmology; Computational methods; Tomography, optical coherence; Artificial intelligence

Recebido:

24/4/2025

Aceito:

31/1/2026

Autor correspondente:

Giovanna Quintella Jucá Duarte Oiticica
Avenida Lourival Melo Mota, s/n – Cidade Universitária
CEP: 57072-970 – Maceió, AL, Brasil
E-mail: jucagioanna@gmail.com

Instituição de realização do trabalho:

Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

Fonte de auxílio à pesquisa:

trabalho não financiado.

Conflitos de interesse:

não há conflitos de interesses.

Declaração de disponibilidade dos dados:

Os dados que respaldam as conclusões deste estudo não estão disponíveis abertamente e estão disponíveis junto ao autor correspondente mediante solicitação razoável.

Editor associado:

Rodrigo Brazuna
Universidade do Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-7480-5659>



Copyright ©2026

RESUMO

Objetivo: Identificar perfis de espessura epitelial de córneas normais e com ceratocone utilizando algoritmo de aprendizagem de máquina não supervisionado.

Métodos: Foram analisados 496 olhos (306 normais e 190 com ceratocone) utilizando imagens de tomografia de coerência óptica.

Resultados: A segmentação epitelial revelou padrões distintos entre os grupos, evidenciando alterações precoces na espessura epitelial em olhos com ceratocone. Os achados reforçam o potencial da Inteligência Artificial na triagem da doença, permitindo uma abordagem diagnóstica mais precisa e objetiva.

Conclusão: A implementação de algoritmos, como o K-means, pode contribuir para a identificação precoce do ceratocone e a otimização da conduta clínica.

ABSTRACT

Objective: To identify corneal epithelial thickness profiles for early keratoconus diagnosis with the aid of Artificial Intelligence.

Methods: A total of 496 eyes (306 normal and 190 with keratoconus) were analyzed using optical coherence tomography images.

Results: Epithelial segmentation revealed distinct patterns between groups, highlighting early changes in epithelial thickness in keratoconus eyes. The findings reinforce the potential of artificial intelligence in disease screening, enabling a more precise and objective diagnostic approach.

Conclusion: Implementing algorithms such as k-means can significantly contribute to the early identification of keratoconus and the optimization of clinical management.

INTRODUÇÃO

O epitélio corneano constitui a camada mais externa da córnea, organizado em aproximadamente cinco a sete camadas celulares, com elevada capacidade regenerativa e renovação completa em torno de 5 a 7 dias.⁽¹⁾ Em condições de homeostase, a reposição celular é sustentada pela dinâmica proliferativa da camada basal e pela manutenção do nicho limbar; em situações de estresse ou lesão, a participação do limbo tende a tornar-se mais evidente, contribuindo para a restauração do revestimento epitelial.⁽²⁾ Em córneas saudáveis, a espessura epitelial central média é reportada em torno de 53,4 μm , com um padrão espacial assimétrico, mais espessa inferiormente em comparação à região superior e mais espessa nasalmente do que temporalmente.⁽³⁾ Essas variações têm sido atribuídas, ao menos em parte, à influência mecânica do complexo palpebral durante o piscar e ao microambiente da superfície ocular.⁽⁴⁾

O ceratocone (KC) é uma ectasia corneana progressiva, caracterizada por afinamento e protrusão, levando a astigmatismo irregular e redução da acuidade visual.^(5,6) A prevalência global é estimada em aproximadamente 138 casos por 100 mil indivíduos, sem diferenças consistentes entre os sexos.⁽⁷⁾ Apesar dos avanços diagnósticos, a detecção nos estágios iniciais permanece desafiadora; nesse cenário, a identificação precoce é clinicamente relevante, uma vez que intervenções como o *crosslinking* corneano podem retardar a progressão e reduzir a necessidade de procedimentos mais invasivos, incluindo o transplante.⁽⁸⁾ Na ausência de diagnóstico e manejo oportunos, estima-se que 10–20% dos pacientes possam evoluir para ceratoplastia.⁽⁹⁾ No Brasil, o KC figura entre as principais indicações do procedimento, representando até 65% dos casos reportados em séries nacionais.⁽¹⁰⁾

A abordagem propedéutica do KC envolve anamnese, exame oftalmológico detalhado e o uso de tecnologias avançadas de imagem. A topografia e a tomografia corneana são consideradas padrões-ouro para a triagem e monitoramento da doença.⁽¹¹⁾ A tomografia de coerência óptica (OCT) e a tomografia de Scheimpflug são técnicas amplamente utilizadas para avaliação da córnea. A tomografia de Scheimpflug apresenta uma resolução axial na faixa de 10 a 20 μm , enquanto a OCT pode alcançar resoluções axiais entre 1 e 10 μm .

A tomografia de coerência óptica RTVue (Optovue) utiliza tecnologia de domínio Fourier, baseada no princípio da OCT de domínio espectral (SD-OCT). Nesse sistema, a interferência da luz retrospalhada pelas diferentes camadas dos tecidos oculares é analisada para a

reconstrução de imagens com alta resolução axial, da ordem de 5 μm , e elevada velocidade de aquisição. Em contraste com a OCT de domínio temporal, na qual a reflexão da luz é amostrada ponto a ponto, a FD-OCT adquire simultaneamente todo o espectro de frequências e o processa por meio da Transformada de Fourier, o que resulta em maior eficiência na coleta dos dados e sensibilidade superior.^(6,7)

Essas características permitem a delimitação precisa das estruturas corneanas, incluindo o epitélio, viabilizando uma avaliação detalhada do segmento anterior, e, quando aplicável, do segmento posterior, com ampla aplicação clínica na análise corneana, na avaliação do ângulo da câmara anterior e no planejamento de procedimentos refrativos.

O mapeamento epitelial em indivíduos com alterações subclínicas pode fornecer informações sensíveis para a identificação precoce de padrões associados ao ceratocone, possibilitando o diagnóstico antes do aparecimento de manifestações clínicas ou topográficas evidentes.⁽¹²⁾ Nesse contexto, torna-se essencial refinar os parâmetros diagnósticos tradicionais e incorporar abordagens analíticas complementares, capazes de aumentar a acurácia e a robustez da detecção precoce da doença.⁽¹³⁾

A Inteligência Artificial (IA) tem sido amplamente empregada na oftalmologia para aprimorar a precisão diagnóstica e reduzir a variabilidade entre analistas, tornando a avaliação mais objetiva e reprodutível.⁽¹⁴⁾ Modelos baseados em redes neurais convolucionais (CNNs) têm apresentado alta sensibilidade e especificidade na detecção de diversas condições oftalmológicas, contribuindo para diagnósticos mais precoces e eficazes.^(13,15,16) No entanto, apesar do grande potencial das CNNs na análise de mapas epiteliais, desafios como a necessidade de grandes volumes de dados rotulados e a interpretação dos modelos ainda representam obstáculos a serem superados.⁽¹⁷⁾

Dentre os métodos de aprendizado de máquina aplicados à segmentação de imagens biomédicas, o algoritmo K-means destaca-se por sua eficiência na classificação de padrões estruturais.⁽¹⁸⁾ Embora amplamente utilizado na análise de imagens retinianas,⁽¹⁹⁾ sua aplicação na segmentação epitelial em mapas de espessura corneana ainda não foi explorada. O K-means oferece vantagens como menor custo computacional, maior reprodutibilidade e independência de grandes volumes de dados rotulados, tornando-o uma alternativa promissora para análise de perfis epiteliais. Além disso, sua implementação pode complementar a abordagem das CNNs, contribuindo para a redução da subjetividade

diagnóstica e favorecendo a tomada de decisões clínicas mais precoces e personalizadas.^(20,21)

Embora os avanços nas técnicas de imagem corneana tenham aprimorado a detecção do KC, a identificação de casos subclínicos ainda representa um desafio significativo. As abordagens convencionais, como a topografia e a tomografia corneana, nem sempre conseguem detectar variações epiteliais sutis que podem preceder alterações biomecânicas mais evidentes. Além disso, a maioria dos estudos sobre a espessura epitelial concentra-se na análise descritiva dos padrões observados, sem empregar ferramentas quantitativas avançadas para diferenciar olhos normais daqueles em estágios iniciais da doença.

Nesse contexto, persiste uma lacuna no entendimento de como métodos de aprendizado de máquina podem ser aplicados de forma sistemática à segmentação epitelial e à identificação precoce de padrões morfológicos compatíveis com a ectasia corneana. O presente estudo propõe-se a contribuir para o preenchimento dessa lacuna ao investigar a aplicabilidade do algoritmo *K-means* na análise da espessura epitelial corneana, explorando seu potencial como ferramenta auxiliar para a triagem e a estratificação do ceratocone. Especificamente, buscou-se identificar e caracterizar perfis de espessura epitelial em córneas normais e com ceratocone por meio de um algoritmo de aprendizado de máquina não supervisionado.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e transversal, baseado na análise de exames de imagem do segmento anterior do olho obtidos a partir de uma base de dados anonimizada previamente disponível. O estudo foi conduzido em conformidade com as diretrizes das resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de (CNS), que regulamentam pesquisas com seres humanos no Brasil. Devido à natureza da base de dados utilizada, que contém apenas informações anonimizadas sem possibilidade de identificação dos pacientes, o estudo foi dispensado da necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme estabelecido pelas normativas vigentes.

Banco de dados

O banco de dados deste estudo foi constituído de 1.612 olhos de 806 pacientes. Entretanto, apenas os casos que apresentaram mapas epiteliais e exames tomográficos da córnea com qualidade diagnóstica adequada foram incluídos na análise final. A classificação dos olhos foi realizada em dois grupos distintos: olhos normais e olhos com KC.

Crterios de incluso e exclusão

Os pacientes do grupo de olhos normais (N) foram selecionados com base na ausência de alterações topográficas e tomográficas no Pentacam. Para incluso, era necessário apresentar ceratometria máxima (Kmax) inferior a 47,8 D, espessura corneana mínima (paquimetria no ponto mais fino) igual ou superior a 500 μm , índices do Belin–Ambrósio Display (BAD) dentro da normalidade, definidos por valor de $D \leq 1,6$, bem como classificação topográfica de ceratocone (TKC) compatível com ausência de ectasia. Adicionalmente, foi exigida a ausência de histórico de cirurgia ocular prévia.

No grupo de KC, os pacientes deveriam apresentar ectasia corneana bilateral, sem histórico de cirurgia ocular. A incluso foi baseada em padrões topométricos característicos, como presença de astigmatismo irregular, maior curvatura inferior e padrão assimétrico em gravata-borboleta enviesada, além de valores alterados de Kmax (igual ou maior a 47,8D), ponto mais fino da paquimetria abaixo de 500 μm , índices do BAD e TKC anormais.

Foram excluídos do estudo os pacientes cuja base de dados não contivesse, com qualidade adequada, o mapa epitelial da córnea (RTVue, Optovue, Oculus) e a tomografia de córnea (Pentacam, Oculus).

Instrumentos e procedimentos

Foi utilizado um sistema de tomografia de coerência óptica de domínio Fourier (26.000 A-scans/s), com resolução axial de 5 μm e comprimento de onda de 830 nm, acoplado a módulo adaptador corneano. A varredura cobriu um diâmetro de 6,0 mm, com resolução transversal aproximada de 15 μm . O mapeamento corneano foi realizado por meio do protocolo PachymetryCCpwr (6,0 mm; 8 meridianos radiais; 1024 A-scans por meridiano; cinco aquisições consecutivas).

O software proprietário (versão 5.5) realizou o processamento automático dos mapas paquimétricos e epiteliais, fornecendo medidas de espessura mínima corneana, índices de assimetria I-S (inferior-superior) e SN-IT (superonasal-inferotemporal), diferença mínimo-mediana (min-med), espessura epitelial mínima, diferença mínimo-máximo (min-max) e desvio-padrão da espessura epitelial. As análises foram conduzidas na zona central de 5 mm, segmentada em nove regiões: central, superior, inferior, nasal, temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior.

Os índices I-S e SN-IT são amplamente empregados na prática oftalmológica para quantificar assimetrias regionais da espessura corneana e epitelial,

desempenhando papel relevante na triagem e na detecção precoce do ceratocone.

Análise estatística

O processo de mineração de dados e a criação das funções de IA seguiram a metodologia de Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados (KDD, sigla do inglês *Knowledge Discovery in Databases*). De acordo com Fayyad et al.⁽²²⁾ essa metodologia é composta de cinco etapas: seleção dos dados, pré-processamento e limpeza dos dados, transformação dos dados, mineração de dados e interpretação e avaliação dos resultados.

Nesta pesquisa, optou-se pela aplicação do algoritmo *K-means* para a análise dos padrões epiteliais, devido à sua eficácia na segmentação de dados. O *K-means* é um método de agrupamento não supervisionado que particiona um conjunto de n observações em k grupos, atribuindo cada observação ao grupo cujo centroide é mais próximo.

O objetivo é minimizar a variabilidade dentro dos grupos e maximizar a variabilidade entre eles. Essa abordagem é particularmente adequada para a identificação de padrões em dados complexos, permitindo uma análise mais robusta e a extração de informações relevantes, como a espessura epitelial em diferentes pontos do mapa e as relações percentuais entre o epitélio e a paquimetria.

A programação e a análise dos dados foram realizadas em Python, utilizando as bibliotecas Pandas para manipulação dos dados e scikit-learn para implementação dos algoritmos de aprendizado de máquina. Foram considerados tanto os valores absolutos da espessura epitelial corneana quanto sua relação percentual com a paquimetria total, definida como a razão entre a espessura epitelial e a espessura corneana total em cada ponto do mapa.

A análise estatística foi conduzida no Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0. A comparação das variáveis entre os grupos foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney, apropriado para distribuições não paramétricas, permitindo a avaliação das diferenças de espessura epitelial entre olhos normais e com ceratocone. Foram ainda calculadas medidas descritivas, incluindo média, mediana e intervalo interquartil, para cada região epitelial analisada.

Após a definição dos *clusters* pelo algoritmo *K-means*, foi realizada uma análise descritiva dos perfis epiteliais identificados, comparando padrões estruturais entre os grupos para caracterizar perfis distintivos associados ao KC. A segmentação revelou padrões epiteliais específicos, permitindo a diferenciação de casos subclínicos e avançados da doença, sugerindo o potencial do método na

estratificação de risco e no aprimoramento da triagem diagnóstica.

RESULTADOS

Após a exclusão dos dados de pacientes que não preencheram os critérios de inclusão, a amostra final consistiu em 496 olhos, sendo 306 classificados como normais e 190 diagnosticados com KC. As medidas descritivas incluíram médias, medianas e intervalos interquartis para cada parâmetro epitelial avaliado.

Avaliação dos parâmetros epiteliais

Os resultados apresentados na Tabela 1 evidenciam diferenças estatisticamente significativas nas medidas de espessura epitelial entre olhos normais e olhos com ceratocone (KC). Na região central da córnea, observou-se redução significativa da espessura epitelial nos olhos com KC (50,40 μm) em comparação aos olhos normais (52,70 μm ; $p < 0,001$). Tendência semelhante de afinamento epitelial foi identificada nas regiões inferior, inferotemporal e temporal, todas com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$).

Na Figura 1 é possível observar em *boxplot* que apresenta a distribuição da espessura epitelial da córnea em diferentes regiões comparando olhos normais e olhos com KC. As análises revelam um padrão distinto de remodelação epitelial entre os dois grupos. Na região inferior, observa-se que a espessura epitelial nos olhos com KC é ligeiramente menor em comparação aos olhos normais, sugerindo um leve afinamento. Em contrapartida, na região superior, a espessura epitelial no grupo KC é aumentada, mas sem diferença tão expressiva.

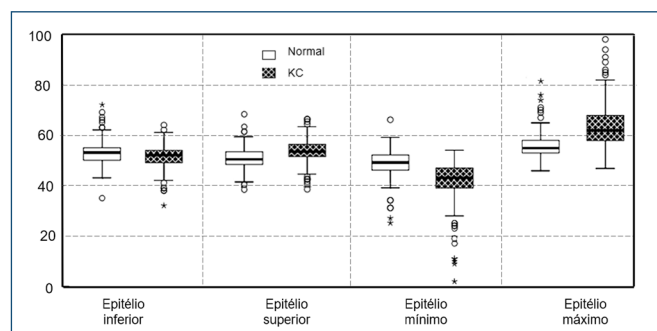
Em contraste, nas regiões nasal, superior, superior-nasal e superior-temporal, os olhos com KC apresentaram valores médios de espessura epitelial significativamente maiores em relação aos olhos normais ($p < 0,001$). A única região que não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi a inferior-nasal ($p = 0,735$), sugerindo que essa área pode ser menos impactada pelo processo de remodelação epitelial característico do KC.

O epitélio mínimo, que representa a menor espessura epitelial encontrada em cada olho, mostra uma redução significativa nos olhos com KC em comparação ao grupo controle. Esse achado reforça a característica do KC de provocar um afinamento localizado do epitélio, geralmente na área da protrusão corneana. Por outro lado, a espessura epitelial máxima (epitélio máximo) é visivelmente maior nos olhos com KC, em comparação

Tabela 1. Medidas epiteliais em olhos normais e com ceratocone

Parâmetros	Olhos normais		Olhos com ceratocone		Valor de p
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Central da córnea	52,70 (48,50 - 56,90)	53,00	50,40 (44,30 - 56,50)	50,00	< 0,001*
Região inferior	53,70 (49,40 - 58,00)	54,00	52,00 (45,90 - 58,10)	52,00	< 0,001*
Região inferior-nasal	53,50 (49,00 - 58,00)	53,50	53,00 (47,70 - 58,30)	54,00	0,735
Região inferior-temporal	52,90 (48,40 - 57,40)	53,00	49,20 (42,80 - 55,60)	49,00	< 0,001*
Região nasal	52,60(48,30 - 56,90)	52,00	54,70(49,10 - 60,30)	55,00	< 0,001*
Região superior	51,50 (47,40 - 55,60)	51,00	54,30 (48,40 - 60,20)	55,00	< 0,001*
Região superior-nasal	52,10 (47,90 - 56,30)	52,00	55,20 (49,00 - 61,40)	55,00	< 0,001*
Região superior-temporal	51,30 (47,20 - 55,40)	51,00	54,00 (48,00 - 60,00)	54,00	< 0,001*
Região temporal	51,70 (47,40 - 56,00)	52,00	50,50 (43,90 - 57,10)	50,00	< 0,001*

* Diferença significativa entre os grupos (Mann-Whitney).



KC: ceratocone.

Figura 1. Boxplots apresentando a distribuição da espessura epitelial da córnea em diferentes regiões comparando olhos normais e olhos com ceratocone.

aos olhos normais. Esse espessamento pode indicar um mecanismo de compensação epitelial periférico, característico da doença, no qual ocorre um afinamento central e um espessamento compensatório na periferia.

Identificação dos padrões por meio do algoritmo K-means

A segmentação dos mapas epiteliais foi realizada utilizando o algoritmo K-means, aplicando-o tanto aos valores absolutos da espessura epitelial quanto à relação entre epitélio e paquimetria total. Essa abordagem permitiu identificar padrões distintos entre olhos normais e olhos com KC.

A definição do número ideal de *clusters* foi realizada por meio do método do cotovelo (*elbow method*), permitindo identificar a configuração mais apropriada para a segmentação dos dados. O ponto de inflexão da curva indicou que a melhor segmentação foi obtida com 5 *clusters* para os olhos normais e 4 *clusters* para os olhos com KC, quando analisados os valores absolutos da espessura epitelial.

Nos olhos normais, os *clusters* evidenciaram variações fisiológicas da espessura epitelial, refletindo a diversidade anatômica natural da córnea.

Algumas córneas normais apresentaram um epitélio ligeiramente mais fino ou mais espesso, mas ainda dentro da faixa considerada saudável. Além disso, a distribuição

dos valores mostrou-se mais homogênea, com menor variabilidade estatística, sugerindo um padrão estrutural mais uniforme e estável (Figura 2).

O *cluster* E, por outro lado, demonstra um padrão diferenciado, com uma espessura epitelial central reduzida (44 µm) e valores periféricos variando entre 45 e 48 µm, indicando uma variação estrutural dentro da faixa fisiológica. Essa heterogeneidade entre os *clusters* reflete a diversidade anatômica natural da córnea em olhos normais, reforçando a importância de análises quantitativas detalhadas na identificação de padrões estruturais e diferenciação de olhos saudáveis e ectásicos.

Por outro lado, nos olhos com KC, os *clusters* indicaram uma maior heterogeneidade estrutural, sugerindo a existência de subgrupos dentro da doença (Figura 3). A presença de afinamento epitelial localizado e assimetria paquimétrica reforça padrões típicos da ectasia corneana.⁽²³⁾

Adicionalmente, a clusterização revelou que algumas córneas se encontram em estágios iniciais, com padrões semelhantes aos olhos normais, enquanto outras apresentam graus mais avançados da doença, com variabilidades estruturais mais pronunciadas. Essa segmentação pode contribuir para uma avaliação mais detalhada da progressão da doença, auxiliando tanto no diagnóstico precoce quanto no planejamento terapêutico.

As distribuições das variáveis nos olhos com KC apresentaram desvios-padrão mais elevados, sugerindo que a doença afeta cada olho de forma única. Além disso, a maior dispersão dos dados reforça a ideia de que o remodelamento epitelial ocorre de maneira mais pronunciada em alguns casos, possivelmente como uma resposta compensatória ao afinamento corneano. Essa abordagem possibilitou a identificação de padrões ocultos nos dados, que podem estar associados a subtipos de KC ou a diferentes estágios da doença. Enquanto nos olhos normais os *clusters* refletem variações fisiológicas esperadas, nos olhos com KC tais variações podem estar relacionadas à progressão da ectasia, a mecanismos de remodelamento epitelial ou a distintas apresentações clínicas da condição.

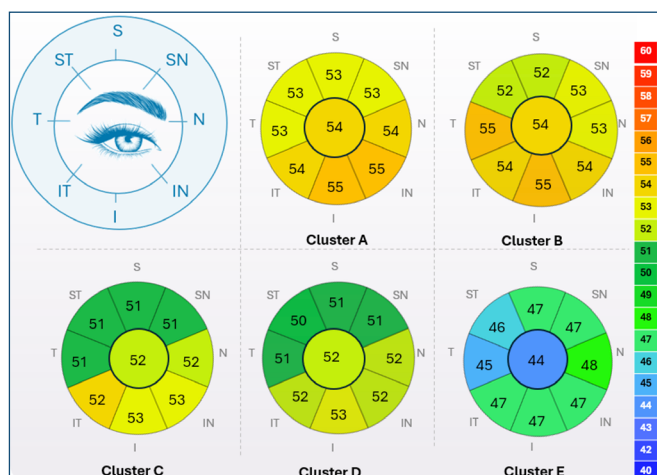


Figura 2. Segmentação dos mapas epiteliais em olhos normais utilizando o algoritmo K-means. A imagem apresenta cinco *clusters* distintos (A, B, C, D e E) obtidos a partir dos valores absolutos da espessura epitelial. Cada *cluster* representa um padrão específico de distribuição da espessura epitelial ao longo da córnea, conforme indicado pela escala de cores ao lado direito, variando do azul (menor espessura) ao vermelho (maior espessura).

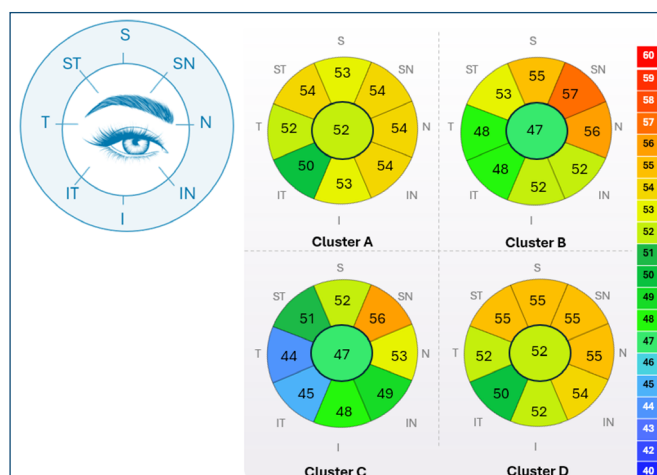


Figura 3. Segmentação dos mapas epiteliais em olhos com ceratocone utilizando o algoritmo K-means. A imagem apresenta quatro *clusters* distintos (A, B, C e D) obtidos a partir dos valores absolutos da espessura epitelial, conforme indicado pela escala de cores ao lado direito, variando do azul (menor espessura) ao vermelho (maior espessura).

Nos *clusters* A e D (do grupo KC) observa-se um padrão caracterizado por espessura epitelial central preservada (~52 μm), com distribuição relativamente homogênea, mas com variações periféricas que podem refletir o início de remodelamento epitelial. O *cluster* B apresenta um padrão mais heterogêneo, com uma região central de menor espessura (47 μm) e áreas periféricas superiores que atingem valores elevados (~57 μm), sugerindo um perfil

compatível com o remodelamento epitelial compensatório frequentemente descrito na ectasia corneana.

O *cluster* C, por sua vez, apresenta um padrão mais assimétrico, com um acentuado afinamento epitelial na região temporal (44 a 45 μm) e áreas superiores de espessamento relativo (51 a 56 μm). Esse tipo de distribuição sugere a presença de padrões estruturais mais avançados da doença, indicando uma remodelação mais pronunciada da camada epitelial.

A segmentação por *K-means* evidenciou que os olhos com ceratocone apresentam maior heterogeneidade na distribuição espacial da espessura epitelial, caracterizada por combinações distintas de afinamento focal e espessamento compensatório periférico entre os diferentes *clusters* identificados. Enquanto alguns agrupamentos exibiram padrão compatível com o modelo clássico de afinamento sobre o ápice ectásico, outros revelaram distribuições menos simétricas ou com gradientes regionais mais acentuados, sugerindo variações na organização morfológica do epitélio.

Essa diversidade de perfis reforça a hipótese de que o ceratocone não se manifesta de forma homogênea, podendo envolver fenótipos estruturais distintos, possivelmente relacionados a diferentes estágios evolutivos da ectasia ou a mecanismos adaptativos variáveis do epitélio frente ao remodelamento estromal. A identificação sistemática desses padrões amplia a compreensão da heterogeneidade da doença e pode contribuir para uma estratificação clínica mais refinada, com implicações potenciais na definição de risco, no acompanhamento longitudinal e na tomada de decisão terapêutica.

DISCUSSÃO

Diante da importância do diagnóstico precoce do KC, particularmente em apresentações subclínicas, e da necessidade de refinar a interpretação dos mapas epiteliais para aumentar a sensibilidade diagnóstica, este estudo avaliou o potencial de métodos de inteligência artificial, com ênfase no algoritmo *K-means*, para a segmentação e análise de padrões de espessura epitelial. Nossos achados reforçam a relevância do epitélio como marcador morfológico complementar, uma vez que sua remodelação pode refletir, e em parte compensar, irregularidades estromais, contribuindo inclusive para mascarar sinais iniciais em avaliações topográficas convencionais.

A remodelação epitelial observada nos olhos com KC é coerente com o padrão descrito na literatura, caracterizado por afinamento localizado sobre o ápice ectásico e espessamento periférico compensatório.^(24,25) Entretanto,

a aplicação do *K-means* evidenciou heterogeneidade intragrupo, com variações estruturais dentro do padrão clássico, sugerindo que diferentes conjuntos de mapas podem representar fenótipos morfológicos distintos. Embora a clusterização não estabeleça, por si só, subtipos clínicos, ela fornece uma estrutura objetiva para explorar a hipótese de que esses perfis se associem a estágios diferentes de progressão ou a respostas adaptativas variáveis do epitélio frente ao remodelamento corneano.

A relevância da espessura epitelial como marcador diagnóstico já foi destacada por Temstet et al.⁽²⁶⁾, que identificaram a espessura epitelial na região mais fina da córnea como um fator preditivo para a detecção precoce do ceratocone frusto. Esse achado assume particular importância clínica ao sugerir que alterações epiteliais podem preceder sinais topográficos clássicos, oferecendo uma janela adicional para identificação de casos incipientes.

Nesse contexto, o *crosslinking* corneano, atualmente a principal estratégia terapêutica para estabilizar a progressão do ceratocone, apresenta maior eficácia quando realizado nos estágios iniciais da doença. Evidências acumuladas indicam que o procedimento é capaz de retardar significativamente a progressão da ectasia, reduzindo a probabilidade de intervenções mais invasivas, como a ceratoplastia.^(27,28)

Entretanto, a definição do momento ideal para a intervenção permanece um desafio clínico relevante, uma vez que uma parcela dos pacientes pode evoluir estruturalmente antes do aparecimento de alterações topográficas evidentes, reforçando a necessidade de marcadores mais sensíveis e complementares para orientar a tomada de decisão terapêutica.

Estudos prévios revelam que a remodelação epitelial ocorre como um mecanismo compensatório diante das alterações estruturais da córnea, muitas vezes resultando em afinamento localizado sobre o ápice do cone e espessamento periférico correspondente.^(24,25) Tais conclusões reforçam a relevância dessa remodelação, destacando que o epitélio corneano frequentemente exibe um padrão característico, com afinamento central sobre o ápice ectásico, rodeado por um anel periférico mais espesso. Essa configuração pode mascarar sinais precoces de KC na avaliação topográfica convencional.

No presente estudo, a aplicação de métodos baseados em inteligência artificial permitiu identificar agrupamentos epiteliais que corroboram o padrão morfológico clássico descrito na literatura, reforçando o valor agregado da análise epitelial automatizada. No entanto, os resultados também demonstraram que esse padrão não

é universalmente observado em todos os casos. Foram identificados padrões alternativos de remodelação epitelial, evidenciando uma heterogeneidade fenotípica que pode não ser plenamente capturada por abordagens diagnósticas baseadas exclusivamente no modelo clássico⁽²⁹⁾. Nesse contexto, destaca-se a importância de análises epiteliais mais abrangentes, especialmente quando apoiadas por técnicas de inteligência artificial, capazes de reconhecer múltiplos padrões morfológicos, integrar informações espaciais complexas e, conseqüentemente, ampliar a sensibilidade para a detecção precoce da ectasia corneana.

Li et al.⁽²⁵⁾ identificaram um índice superior-inferior (S-I) significativamente elevado em olhos com ceratocone unilateral, refletindo assimetria estrutural inferior compatível com o padrão ectásico clássico. Embora o estudo não tenha incluído mapeamento epitelial direto, esses achados antecipam alterações inferiores que viriam a ser posteriormente confirmadas por técnicas epiteliais de alta resolução.

De forma complementar, utilizando tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) com o equipamento Revo Nx, Dhiman et al.⁽³⁰⁾ observaram diferenças significativas no índice S-I entre olhos ceratocônicos e olhos contralaterais clinicamente não afetados em pacientes com ceratocone assimétrico, com aumento das assimetrias paquimétricas nos eixos superior-inferior ($p = 0,04$) e superonasal-inferotemporal ($p = 0,017$). Os autores identificaram afinamento paquimétrico predominante no quadrante inferotemporal; contudo, as alterações epiteliais foram menos pronunciadas e não atingiram significância estatística quando comparadas aos controles ($p > 0,05$), sendo mais discretas do que aquelas observadas para a espessura corneana total.

Estudos prévios revelam que a remodelação epitelial ocorre como um mecanismo compensatório diante das alterações estruturais da córnea, muitas vezes resultando em afinamento localizado sobre o ápice do cone e espessamento periférico correspondente.^(25,26,30) Tais conclusões reforçam a relevância dessa remodelação, destacando que o epitélio corneano frequentemente exibe um padrão característico, com afinamento central sobre o ápice ectásico, rodeado por um anel periférico mais espesso.

Estudos descrito na literatura sugerem que a análise de mapas epiteliais obtidos por OCT pode fornecer informações adicionais relevantes para o rastreamento da doença. O uso da IA tem sido amplamente explorado na oftalmologia, especialmente no diagnóstico precoce do KC. Avanços recentes demonstram que algoritmos de

aprendizado profundo podem melhorar a identificação da doença, superando limitações dos métodos tradicionais baseados em topografia e tomografia corneana.⁽³¹⁻³⁴⁾

Pagano et al.⁽¹⁵⁾ destacam que abordagens baseadas em redes neurais convolucionais (CNNs) e aprendizado de máquina alcançam acurácia superior a 99% na diferenciação entre olhos normais e ceratocônicos, demonstrando o potencial da IA na detecção precoce e no estadiamento da doença. Nesse contexto, o presente estudo propõe a aplicação do algoritmo k-means clustering para análise automatizada de mapas epiteliais obtidos por OCT, com o objetivo de identificar variações sutis na espessura epitelial, permitindo um rastreamento mais objetivo e reprodutível do KC.

Yang et al.⁽³⁵⁾ desenvolveram uma abordagem baseada em árvore de decisão, combinando parâmetros quantitativos de espessura corneana e epitelial com inspeção visual de padrões de afinamento, alcançando alta sensibilidade para a detecção de KC manifesto (97,8%) e subclínico (100,0%), mas com desempenho inferior na identificação de formas frustras do KC (73,7%).

Adicionalmente, Serrão et al.⁽³⁶⁾ relataram que a espessura epitelial inferior, especialmente em olhos com KC progressivo, é significativamente menor em comparação com casos estáveis ($p < 0,001$). Esse achado fortalece o papel da análise epitelial como potencial biomarcador da progressão clínica do KC.

A análise de *clusters* evidenciou uma transição gradual entre olhos normais e ceratocônicos, destacando que os mapas epiteliais podem fornecer informações adicionais sobre estágios iniciais da doença. No entanto, para que essa abordagem seja validada clinicamente, seria necessário estabelecer limiares quantitativos para cada cluster, além de avaliar sua reprodutibilidade em diferentes populações.

A IA tem sido amplamente aplicada na oftalmologia com o objetivo de aumentar a precisão diagnóstica e reduzir a variabilidade interobservador, particularmente em cenários de elevada complexidade morfofuncional.^(14,15) Nesse contexto, Ambrósio et al.⁽¹³⁾ demonstraram que a otimização de modelos baseados em IA pode elevar substancialmente a sensibilidade e a especificidade na detecção da ectasia corneana. Utilizando um modelo de Random Forest (TBlv2) fundamentado na integração da tomografia de Scheimpflug (Pentacam) e de parâmetros biomecânicos corneanos (Corvis ST), os autores alcançaram área sob a curva de 0,999 para ceratocone clínico e de 0,945 para ectasia muito assimétrica sem sinais topográficos (VAE-NT), representando um avanço

significativo na acurácia diagnóstica, especialmente em apresentações subclínicas da doença.

Enquanto modelos baseados em CNNs demonstraram alta acurácia na detecção do KC, o K-means oferece uma alternativa de baixo custo computacional, com maior interpretabilidade dos padrões segmentados. No entanto, essa abordagem não supervisionada pode ser limitada pela necessidade de escolha do número ótimo de *clusters* e pela ausência de um mecanismo interno de validação da segmentação.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se a restrição da área de análise dos mapas epiteliais obtidos pelo OCT RTVue, que abrange apenas 6 mm da córnea central. Embora esse tamanho de mapeamento seja adequado para triagem de KC, pode ser insuficiente para avaliar padrões epiteliais periféricos, relevantes em outras ectasias corneanas. Embora esse tamanho de mapeamento seja adequado para o planejamento de cirurgias refrativas, bem como para a triagem de KC, dado que a maioria dos ápices conicais está localizada dentro do diâmetro central de 5 mm, essa limitação pode comprometer a avaliação de doenças que envolvem a córnea periférica, como a degeneração marginal pelúcida.⁽²⁵⁾

A segmentação baseada no K-means depende da qualidade dos dados adquiridos, o que pode introduzir variações caso haja inconsistências na aquisição dos exames. Futuras investigações podem se beneficiar da combinação de métodos não supervisionados, como o *K-means*, com abordagens supervisionadas, incluindo técnicas de aprendizado profundo, com o objetivo de refinar a acurácia diagnóstica e aprimorar a estratificação do ceratocone. Adicionalmente, estudos multicêntricos envolvendo diferentes plataformas de OCT são necessários para avaliar a robustez e a generalização dos padrões identificados, favorecendo sua eventual aplicabilidade clínica em larga escala.^(37,38)

Além disso, a segmentação baseada no K-means depende da qualidade dos dados adquiridos, o que pode introduzir variações caso haja inconsistências na aquisição dos exames. Futuras investigações podem se beneficiar da combinação de métodos não supervisionados, como o *K-means*, com abordagens supervisionadas, incluindo técnicas de aprendizado profundo, com o objetivo de refinar a acurácia diagnóstica e aprimorar a estratificação do ceratocone. Adicionalmente, estudos multicêntricos envolvendo diferentes plataformas de OCT são necessários para avaliar a robustez e a generalização dos padrões identificados, favorecendo sua eventual aplicabilidade clínica em larga escala.^(37,38)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados do presente estudo reforçam a utilidade do mapeamento epitelial por tomografia de coerência óptica como fonte de informação diagnóstica relevante no ceratocone e demonstram que a clusterização por *K-means* é capaz de segmentar e organizar padrões de remodelação epitelial de forma objetiva, evidenciando heterogeneidade que vai além do modelo “clássico” descrito na literatura. Ao revelar uma transição gradual entre olhos normais e com KC e identificar padrões alternativos de afinamento e espessamento epitelial, a abordagem proposta apresenta potencial para aprimorar a triagem e a estratificação de apresentações iniciais, especialmente em cenários nos quais sinais topográficos isolados são discretos ou ausentes.

Embora a tradução clínica dessa estratégia exija a definição de limiares quantitativos por cluster, bem como a validação de sua reprodutibilidade em diferentes populações e plataformas de OCT, os resultados apresentados sustentam a análise epitelial baseada em métodos de inteligência artificial não supervisionados como um componente promissor de um arcabouço multimodal para a detecção precoce e o monitoramento da ectasia corneana.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Giovanna Quintella Jucá Duarte Oiticica contribuiu para a concepção e o delineamento do estudo, a análise e interpretação dos resultados, bem como para a redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Nicolly Sarmento Jacomelli e Giovanna Quintella Jucá Duarte Oiticica contribuíram para a análise e interpretação dos dados, além da redação e revisão crítica do manuscrito. Isabel Alves Brasil Sendino; Renato Ambrósio Júnior e Marcella Salomão contribuíram para a concepção e o delineamento do estudo, bem como para a redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Lethícia de Souza Santos e Letícia Vitória Pereira da Silva contribuíram para a análise e interpretação dos dados, além da redação e revisão crítica do manuscrito. Renato Ambrósio Jr. Contribuiu na análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito. Aydano Pamponet Machado contribuiu para a concepção e o delineamento do estudo, atuando também na supervisão científica e na revisão crítica do conteúdo do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Hanna C, O'Brien JE. Cell production and migration in the epithelial layer of the lens. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:103-7. doi:10.1001/archoph.1961.00960010105023.
- Abdul-Al M, Kyeremeh GK, Saeinasab M, Heidari Keshel S, Sefat F. Stem Cell Niche Microenvironment: Review. *Bioengineering (Basel)*. 2021 Jul 28;8(8):108. doi: 10.3390/bioengineering8080108. PMID: 34436111; PMCID: PMC8389324.
- Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2008;24(6):571-81.
- Vogt A. Textbook and atlas of slit lamp microscopy of the living eye: principles and methods cornea and anterior chamber. Bonn: Wayenborgh; 1978. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=dE1QAQAAIAAJ>
- Criado GG, Sena Júnior NB, Mazzeo TJMM, Carvalho MQSHD, Esporcatte LPG, Hilgert GSL, Ambrósio Júnior R. Characterization of subclinical ectasia with integrated corneal tomography and biomechanics assessments. *Rev Bras Oftalmol*. 2021;80(1). doi:10.5935/0034-7280.20210014.
- Albé E. Keratoconus and corneal noninflammatory ectasias. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Young LH, eds. *Albert and Jakobiec's principles and practice of ophthalmology*. Springer International Publishing. 2022. doi:10.1007/978-3-030-42634-7.
- Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-270. doi:10.1097/ICO.0000000000002150.
- Bui AD, Truong A, Pasricha ND, Indaram M. Keratoconus diagnosis and treatment: recent advances and future directions. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2705-2718. doi:10.2147/OPHT.S392665.
- Asimellis G, Kaufman EJ. Ceratocone. *StatPearls* [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470435/>
- Calix Netto MJ, Giustina ED, Ramos GZ, Peccini RFC, Sobrinho M, Souza LBD. Principais indicações de transplante penetrante de córnea em um serviço de referência no interior de São Paulo (Sorocaba—SP, Brasil). *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(5):661-664. doi:10.1590/S0004-27492006000500007.
- Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, Alió Del Barrio JL, Barua A, Ang M, Mehta JS, Said DG, Dua HS, Ambrósio R Jr, Ting DSJ. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1212314. doi:10.3389/fmed.2023.1212314.
- Badawi MM, Rehim ASA, Gabbar AG. Role of epithelial mapping in differentiation between early keratoconus and high regular astigmatism using anterior segment optical coherence tomography. *Al-Azhar Int Med J*. 2023;4(5). doi:10.58675/2682-339X.1825.
- Ambrósio R Jr, Machado AP, Leão E et al. Optimized Artificial Intelligence for Enhanced Ectasia Detection Using Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Data. *Am J Ophthalmol*. 2023 Jul;251:126-142. doi: 10.1016/j.ajo.2022.12.016.
- Abou Said AG, Gispets J, Shneur E. Strategies for early keratoconus diagnosis: a narrative review of evaluating affordable and effective detection techniques. *J Clin Med*. 2025;14(2):460. doi:10.3390/jcm14020460.
- Pagano L, Posarelli M, Giannaccare G, Coco G, Scoria V, Romano V, Borgia A. Artificial intelligence in cornea and ocular surface diseases. *Saudi J Ophthalmol*. 2023;37(3):179-184. doi:10.4103/sjopt.sjopt_52_23.
- Tey KY, Cheong EZK, Ang M. Potential applications of artificial intelligence in image analysis in cornea diseases: a review. *Eye Vis (Lond)*. 2024;11(1):10. doi:10.1186/s40662-024-00376-3.
- Li M, Jiang Y, Zhang Y, Zhu H. Medical image analysis using deep learning algorithms. *Front Public Health*. 2023;11:1273253. doi:10.3389/fpubh.2023.1273253.
- Teng Z, Li L, Xin Z, Xiang D, Huang J, Zhou H, Shi F, Zhu W, Cai J, Peng T, Chen X. A literature review of artificial intelligence (AI) for medical image segmentation: from AI and explainable AI to trustworthy AI. *Quant Imaging Med Surg*. 2024;14(12):9620-9652. doi:10.21037/qims-24-723.
- Naz H, Saba T, Alamri FS, Almasoud AS, Rehman A. An improved robust fuzzy local information k-means clustering algorithm for diabetic retinopathy detection. *IEEE Access*. 2024;12:78611-78623. doi:10.1109/ACCESS.2024.3392032.
- Shim Y, Choi SW, Yang MG, Chung KY, Baek KH. Energy efficient distance computing: application to k-means clustering. *Electronics*. 2022;11(3):298. doi:10.3390/electronics11030298.

21. Holland R, Kaye R, Hagag AM, Leingang O, Taylor TRP, Bogunović H, Schmidt-Erfurth U, Scholl HPN, Rueckert D, Lotery AJ, Sivaprasad S, Menten MJ. Deep learning-based clustering of OCT images for biomarker discovery in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2024;4(6):100543. doi:10.1016/j.xops.2024.100543.
22. Fayyad U, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P. The KDD process for extracting useful knowledge from volumes of data. *Commun ACM*. 1996;39(11):27-34. doi:10.1145/240455.240464.
23. Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, Correa FF, Meneses EF, Li Y, Huang D, Lopes B, Sena N Jr, Machado AP, Ambrósio R Jr. Corneal ectasia detection by epithelial pattern standard deviation from OCT. *J Cataract Refract Surg*. 2023;49(2):190-194. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000001066.
24. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(7):604-10. doi:10.3928/1081597X-20090610-06.
25. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004;111(3):440-6. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.020.
26. Temstet C, Sandali O, Bouheraoua N, Hamiche T, Galan A, El Sanharawi M, Basli E, Laroche L, Borderie V. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(4):812-20. doi:10.1016/j.jcrs.2014.06.043.
27. Greenstein SA, Yu AS, Gelles JD, Huang S, Hersh PS. Long-term outcomes after corneal cross-linking for progressive keratoconus and corneal ectasia: a 10-year follow-up of the pivotal study. *Eye Contact Lens*. 2023;49(10):411-416. doi:10.1097/ICL.0000000000001018.
28. Dupps WJ. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg*. 2005;21(2):186-190. doi:10.3928/1081-597X-20050301-15.
29. Silverman RH, Urs R, Roychoudhury A, Archer TJ, Gobbe M, Reinstein DZ. Epithelial remodeling as basis for machine-based identification of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Mar 13;55(3):1580-7. doi:10.1167/iovs.13-12578.
30. Elsayw A, Abdel-Mottaleb M, Abou Shousha M. Segmentation of corneal optical coherence tomography images using randomized Hough transform. In: Angelini ED, Landman BA, eds. *Medical Imaging 2019: Image Processing*. SPIE. 2019. doi:10.1117/12.2512865.
31. Almeida GC, et al. New artificial intelligence index based on Scheimpflug corneal tomography to distinguish subclinical keratoconus from healthy corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(10):1168-1174. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000946.
32. Ambrósio R Jr, Costa Neto AB, Magalhães MP, Yogi M, Pereira K, Machado AP. Ethical implications of using artificial intelligence to support scientific writing. *Arq Bras Oftalmol*. 2025;88(2):1-3. doi:10.5935/0004-2749.2025-0018.
33. Esporcatte LPG, Salomão MQ, Machado AP, Ambrósio R Jr. The power of predictive artificial intelligence for the detection of ectasia. *Expert Rev Ophthalmol*. 2025;1-14. doi:10.1080/17469899.2025.2594819.
34. Goodman D, Zhu AY. Utility of artificial intelligence in the diagnosis and management of keratoconus: a systematic review. *Front Ophthalmol*. 2024;4:1380701. doi:10.3389/fopht.2024.1380701.
35. Yang Y, Pavlatos E, Chamberlain W, Huang D, Li Y. Keratoconus detection using OCT corneal and epithelial thickness map parameters and patterns. *J Cataract Refract Surg*. 2021 Jun 1;47(6):759-766. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000498.
36. Serrao S, Lombardo G, Cali C, Lombardo M. Role of corneal epithelial thickness mapping in the evaluation of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019 Dec;42(6):662-665. doi:10.1016/j.clae.2019.04.019.
37. Muhsin ZJ, Qahwaji R, Ghafir I, AlShawabkeh M, Al Bdour M, AlRyalat S, et al. Advances in machine learning for keratoconus diagnosis. *Int Ophthalmol*. 2025;45(1):128.
38. Al-Timemy AH, Mosa ZM, Alyasseri Z, Lavric A, Lui MM, Hazarbassanov RM, et al. A hybrid deep learning construct for detecting keratoconus from corneal maps. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(14):16.