



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA**  
**CELULAR**

**FLÁVIA MONTEIRO FARIAS**

**DIMORFISMO SEXUAL DA ESPESSURA DA RETINA: UMA ANÁLISE DE**  
**APRENDIZAGEM DE MÁQUINA**

**BELÉM**

**2022**



**FLÁVIA MONTEIRO FARIAS**

**DIMORFISMO SEXUAL DA ESPESSURA DA RETINA: UMA ANÁLISE DE  
APRENDIZAGEM DE MÁQUINA**

**Dissertação de mestrado apresentada ao  
programa de pós-graduação em Neurociências e  
Biologia Celular do Instituto de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal do Pará –  
Área de concentração em Neurociências.**

**Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza**

**Co-Orientador: DSc. Railson Cruz Salomão**

**BELÉM**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD**  
**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará**  
**Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

---

M772d Monteiro Farias, Flávia.  
Dimorfismo sexual da espessura da retina: uma análise de  
aprendizagem de máquina / Flávia Monteiro Farias. — 2022.  
79 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Givago da Silva Souza  
Coorientador(a): Prof. Dr. Railson Cruz Salomão  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em  
Neurociências e Biologia celular, Belém, 2022.

1. Retina humana. 2. Morfologia. 3. Dimorfismo Sexual. 4.  
Aprendizado de máquina. I. Título.

CDD 612.843

---

**FLÁVIA MONTEIRO FARIAS**

**DIMORFISMO SEXUAL DA ESPESSURA DA RETINA: UMA ANÁLISE DE  
APRENDIZAGEM DE MÁQUINA**

**Dissertação de mestrado apresentada ao  
programa de pós-graduação em Neurociências e  
Biologia Celular do Instituto de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal do Pará –  
Área de concentração em Neurociências.**

**Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza**

**Co-Orientador: DSc. Railson Cruz Salomão**

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Givago da Silva Souza, Universidade Federal do Pará (Orientador)

---

Prof. Dra. Terezinha Medeiros Gonçalves de Loureiro, Universidade do Estado do Pará  
(Membro titular)

---

Prof. Dr. Fernando Allan de Farias Rocha, Universidade Federal do Pará (Membro  
titular)

---

Prof. Dr. Marcelo Fernandes Costa, Universidade de São Paulo (Membro titular)

---

Prof. Dr. Anderson Manoel Herculano da Silva, Universidade Federal do Pará  
(Suplente)

**BELÉM**

**2022**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
 Instituto de Ciências Biológicas  
 Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA O CURSO DE MESTRADO - PPGNBC

**Esta ata não tem equivalência com a finalização do curso**

**Programa:** Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular

**Área de concentração:** Neurociências

**Discente:** FLÁVIA MONTEIRO FARIAS

**Título:** “DIMORFISMO SEXUAL DA ESPESSURA DA RETINA: UMA ANÁLISE DE APRENDIZAGEM DE MÁQUINA”

**Data:** 11 de março de 2022, às 09:00h.

**Local:** Google Meet - <https://meet.google.com/via-wnpx-kti>

Após a discente apresentar seu projeto de dissertação para obtenção do título de Mestre e responder as perguntas dos examinadores, a comissão examinadora reuniu-se e resolveu pela sua:

APROVAÇÃO

REPROVAÇÃO

Nada mais havendo a tratar, o Presidente da Banca Examinadora deu por encerrados os trabalhos, esta ata foi lavrada e assinada por todos os membros da comissão examinadora.

Prof. Dr. Givago da Silva Souza, PPGNBC - UFPA.

(Presidente da banca examinadora e orientador, sem direito a voto)

Prof. Dr. Fernando Allan de Farias Rocha, PPGNBC - UFPA.

(Membro Titular)

Profa. Dra. Terezinha Medeiros Gonçalves de Loureiro, EXTERNO À INSTITUIÇÃO - UEPA.

(Membro Titular)

Prof. Dr. Marcelo Fernandes Costa, EXTERNO À INSTITUIÇÃO - USP.

(Membro Titular)

**INFORMAÇÕES SOBRE ESTA DISSERTAÇÃO**

Flávia Monteiro Farias foi bolsista da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). Esta dissertação serviu de base para a submissão de um artigo para a Translational Vision Science and Technology

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Universidade Federal do Pará e à CAPES pelo apoio financeiro e acadêmico.

Agradeço ao meu Orientador Dr. Givago da Silva Souza e coorientador Dr. Railson Cruz Salomão por todos os ensinamentos e orientações para a realização dessa pesquisa.

Agradeço a minha família pelo apoio financeiro, emocional e afetivo que me permitiram chegar até aqui.

Agradeço aos meus amigos e colegas do laboratório de Neurologia Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará por todo apoio para que minha pesquisa fosse realizada.

Agradeço a todos os voluntários que aceitaram participar dessa pesquisa e contribuir para o desenvolvimento da ciência na Amazônia.

Agradeço a todos que contribuíram de forma direta e indireta para a realização dessa pesquisa e para minha carreira acadêmica.

Agradeço à Deus pela vida e pelas oportunidades de crescer.

Meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

A presente pesquisa comparou a acurácia dos algoritmos de aprendizado de máquina em classificar as medidas de espessura e volume das camadas retinianas como obtidas de sujeitos do sexo masculino e do sexo feminino. O estudo avaliou a retina de 64 participantes saudáveis (38 mulheres e 26 homens), de visão normal e sem doenças oculares ou sistêmicas, pertencentes a faixa etária de 20 a 40 anos. Os dados foram obtidos com o tomógrafo *Spectralis HRA+OCT* na região macular da retina e de suas camadas: camada de fibras nervosas retinianas (CFNR), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE), epitélio pigmentar retiniano (EPR), retina interna (RI) e retina externa (RE). A acurácia de classificação foi obtida com os algoritmos: *support vector classifier* (SVC), *logistic regression* (LR), *linear discriminant analyses* (LDA), *k-nearest neighbors* (kNN), *decision tree* (DT), *gaussian naive bayes* (GNB) e *random forest* (RF). As características atribuídas as amostras de cada participante foram os valores de espessura nas nove regiões da mácula mais o volume macular total de cada camada retiniana. O ANOVA dois critérios e *Tukey HSD post-hoc* foram utilizados nas comparações estatísticas entre as acurácias para as variáveis classificador e camada retiniana, considerando o nível de significância de  $< 0,05$ . Todos os fatores (classificador, camada retiniana e suas interações) tiveram influências significativas nas acurácias ( $p < 0,05$ ). O efeito principal do fator tipo de algoritmo resultou em uma razão F de  $F(6, 630) = 4,527$ ,  $p = 0,0002$ . O principal efeito para a camada retiniana produziu uma razão F de  $F(9, 630) = 51,64$  e  $p < 0,0001$ . O efeito de interação também foi significativo,  $F(54, 630) = 1,741$ ,  $p = 0,0012$ . Todos os algoritmos classificaram alta acurácia ( $> 0,70$ ) as camadas mais internas da retina (retina total, retina interna, CFNR, CCG, CNI) quanto ao sexo dos participantes, onde foram observadas diferenças significativas entre os sexos nas medidas de espessura e volume. Os algoritmos SVC, LDA e LR produziram alta acurácia ( $> 0,70$ ) quando os dados de espessura e volume vieram da CFNR em comparação as camadas mais externas da retina. Já os algoritmos KNN, RF e DT tiveram melhor desempenho em classificar corretamente os dados da retina total em relação as camadas mais externas. A espessura e o volume da retina e das camadas mais internas da retina permitem que algoritmos de aprendizado de máquina tenham maior acurácia para separar dados dos diferentes sexos.

Palavras-chave: Retina humana, Morfologia, Dimorfismo Sexual, Aprendizado de máquina.

## ABSTRACT

The present research compared the accuracy of machine learning algorithms in classifying the thickness and volume measurements of retinal layers as obtained from male and female subjects. The study evaluated the retina of sixty-four healthy participants (38 women and 26 men), with normal vision and without eye or systemic diseases, aged between 20 and 40 years. The data acquisition was obtained with a Spectralis HRA+OCT tomograph in the macular region of the retina and its layers: retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), retinal pigment epithelium (RPE), inner retina (IRL) and outer retina (ORL). The classification accuracy was obtained with the following algorithms: support vector classifier (SVC), logistic regression (LR), linear discriminant analyses (LDA), k-nearest neighbors (kNN), decision tree (DT), gaussian naive bayes (GNB) and random forest (RF). The characteristics attributed to each participant's samples were the thickness values in the nine regions of the macula plus the total macular volume of each retinal layer. The statistical tests Two-way ANOVA and Tukey HSD post-hoc were used in the statistical comparisons between the accuracies for the classifier and retinal layer variables, considering a significance level of  $< 0.05$ . All factors (classifier, retinal layer, and their interactions) had significant influences on accuracy ( $p < 0.05$ ). The main effect of the algorithm type factor resulted in an F ratio of  $F(6, 630) = 4.527$ ,  $p = 0.0002$ . The main effect for the retinal layer produced an F ratio of  $F(9, 630) = 51.64$  and  $p < 0.0001$ . The interaction effect was also significant,  $F(54, 630) = 1.741$ ,  $p = 0.0012$ . All algorithms classified with high accuracy ( $> 0.70$ ) the innermost layers of the retina (total retina, inner retina, RNFL, GCL, INL) according to the gender of the participants, where we observed significant differences between genders in thickness and measurements volume. The SVC, LDA, and LR algorithms produced high accuracy ( $> 0.70$ ) when thickness and volume data came from the RNFL compared to the outermost layers of the retina. The KNN, RF and DT algorithms performed better in correctly classifying the total retina data in relation to the outermost layers. The thickness and volume of the retina and the innermost layers of the retina allow machine learning algorithms to be more accurate in separating data from different sexes.

Keywords: Human Retina, Morphology, Sexual Dimorphism, Machine Learning.

## LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

Figura 1. Morfologia da retina humana.....	18
Figura 2. Princípio da Interferometria de Baixa Coerência da Luz na Tomografia de Coerência Óptica representado pelo interferômetro de Michelson.. ..	27
Figura 3. Comparação entre a tomografia de coerência óptica no domínio do tempo e a tomografia de coerência óptica no domínio espectral.....	29
Figura 4. Representação da classificação realizada por Algoritmos de aprendizado de máquina.. ..	35
Figura 5. Equipamento de Tomografia de Coerência Óptica Spectralis HRA+OCT do Laboratório de Neurologia Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará. ....	40
Figura 6. Protocolo da Mácula. ....	41
Figura 7. Segmentação da mácula retiniana obtida com a Tomografia de Coerência Óptica no domínio espectral. ....	42
Figura 8. Protocolo da mácula realizado com o Spectralis HRA+OCT.. ..	43
Figura 9. Nove setores da mácula definidos pelo ETDRS.....	43
Figura 10. Etapas do aprendizado de máquina do tipo supervisionado. ....	44
Gráfico 1. Comparações entre os sexos para as medidas maculares de espessura ( $\mu\text{m}$ ) e volume ( $\text{mm}^3$ ) das camadas retinianas considerando as 9 regiões da mácula definidas pelo ETDRS. ....	54
Gráfico 2. Gráfico dos valores médios de acurácia resultante das classificações com os algoritmos.....	56

Tabela 1. Tabela 1. Dimorfismo sexual na retina humana observado em estudos realizados com a Tomografia de Coerência Óptica que encontram diferenças significativas entre os sexos na espessura da retina e das camadas retinianas. ....	20
Tabela 2. Resultados das comparações estatísticas com o teste T para amostras independentes entre os sexos e dos valores normativos médios de espessura ( $\mu\text{m}$ ) e volume ( $\text{mm}^3$ ) das diferentes camadas da retina para indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino pertencentes a faixa etária de 20 a 40 anos.....	50
Tabela 3. Resultados das comparações múltiplas entre os algoritmos para a mesma camada retiniana com o teste ANOVA 2 critérios e post-hoc de Tukey, considerando o nível de significância de $< 0,05$ . ....	57
Tabela 4. Resultados das comparações múltiplas entre as camadas da retina para o mesmo classificador com o teste ANOVA 2 critérios e post-hoc de Tukey, considerando o nível de significância de $< 0,05$ .....	59

## LISTA DE ABREVIACOES

CCG – camada de células ganglionares

CFNR – camada de fibras nervosas retinianas

CNI – camada nuclear interna

CNE – camada nuclear externa

CPI – camada plexiforme interna

CPE – camada plexiforme externa

DMRI – degeneração macular relacionada à idade

DT – rvore de decisão – do inglês *decision tree*

EPR – epitelio pigmentar retiniano

ETDRS - estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética – do Inglês *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

GNB – nave Bayes gaussiano – do inglês *gaussian naive bayes*

kNN – k- vizinhos mais próximos – do inglês *k- nearest neighbors*

LDA – análise discriminante linear – do inglês *linear discriminant analyses*

LR – Regressão logística – do inglês *logistic regression*

MLE – membrana limitante externa

MLI – membrana limitante interna

MB – Membrana de Bruch

OCT – tomografia de coerência óptica – do inglês *Optical Coherence Tomography*

SDOCT - tomografia de coerência óptica de domínio espectral – do Inglês: *Spectral Domain-Optical Coherence Tomography*

SVM – máquina de vetores suporte – do inglês *support vector machine*

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

TDOCT –tomografia de coerência óptica no domínio de tempo – do Inglês *Time Domain-Optical Coherence Tomography*

RF – Floresta aleatória – do inglês *random forest*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Morfologia da retina e dimorfismo sexual da retina em humanos .....	17
1.2. Influência do Sexo em Doenças Retinianas .....	23
1.3. Tomografia de Coerência Óptica (do inglês <i>Optical Coherence Tomography</i> - OCT) .....	25
1.4. Aprendizado de Máquina .....	30
2. JUSTIFICATIVA .....	36
3. OBJETIVOS.....	37
3.1. Objetivo Geral .....	37
3.2. Objetivos Específicos.....	37
4. MÉTODOS.....	38
4.1. Considerações éticas .....	38
4.2. Local de execução.....	38
4.3. Participantes .....	38
4.5. Procedimento de OCT.....	39
4.6. Análise de Aprendizado de Máquina.....	44
4.6.1. Identificação dos dados.....	44
4.6.2. Pré-processamento dos dados.....	45
4.6.3. Definição do conjunto de treinamento e teste .....	45
4.6.4. Algoritmos de aprendizado de máquina .....	45

4.6.5. Treinamento e teste.....	48
4.6.6. Desempenho .....	48
4.7 Análise estatística .....	49
5. RESULTADOS .....	50
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÃO.....	66
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
ANEXO.....	79

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Morfologia da retina e dimorfismo sexual da retina em humanos

A retina possui duas regiões principais: central, responsável pela visão central, e periférica, responsável pela visão periférica. A mácula está localizada na retina central próxima ao nervo óptico, a região possui diâmetro aproximado de 6 mm e está subdividida em três regiões principais: a fóvea, região central da mácula com 1 mm de diâmetro, o círculo interno ou região parafoveal com 3 mm de diâmetro e o círculo externo ou região perifoveal com 6 mm de diâmetro. A fóvea é identificada por uma pequena depressão na mácula em virtude do deslocamento das camadas retinianas acima dos fotorreceptores para que a luz incida diretamente sobre os fotorreceptores; em virtude de possuir a maior densidade de fotorreceptores do tipo cone e não possuir vasos sanguíneos, sendo nutrida pela coróide, é caracterizada como a região de maior acuidade visual e que permite identificar os detalhes finos dos objetos observados (Kolb, & Nelson, 1995; Bear, Connors & Paradiso, 2020; Yanoff & Duker, 2019; Figura 1).

Na retina há a fotorrecepção e transdução dos sinais luminosos provenientes do ambiente externo em sinais elétricos que são interpretados pelo Sistema Nervoso Central, por meio das células neuronais que a compõem (ganglionares, amácrinas, bipolares, horizontais e fotorreceptoras). A retina está organizada em 7 camadas: camada de fibras nervosas retinianas (CFNR), camada de células ganglionares (CCG), camada nuclear interna (CNI), camada nuclear externa (CNE), camada plexiforme interna (CPI), camada plexiforme externa (CPE) e camada de fotorreceptores (segmentos dos fotorreceptores). A retina também pode ser subdividida entre retina interna e retina externa: a retina interna é a reunião das camadas mais internas da retina, sendo delimitada pela membrana limitante interna (MLI) e pela membrana limitante externa (MLE), incluindo as camadas: CFNR (axônios das células ganglionares),

CCG (núcleo das células ganglionares), CNI (núcleos das células bipolares, amácrinas e horizontais), CPI (sinapses entre dendritos das células ganglionares e axônios das células amácrinas e bipolares), CPE (sinapses entre os axônios das células fotorreceptoras e dendritos das células horizontais e bipolares) e CNE (núcleo dos fotorreceptores); a retina externa é a reunião das camadas mais externas da retina, inclui os segmentos externos (discos membranosos e zona de interdigitação) e segmentos internos (zona mióide e zona elipsóide) dos fotorreceptores e o epitélio pigmentar retiniano (EPR), estando delimitada pela MLE e pela membrana de Bruch (MB) (Sommers, 2013; Staurenghi et al., 2014; Mescher, 2018; Figura 1).

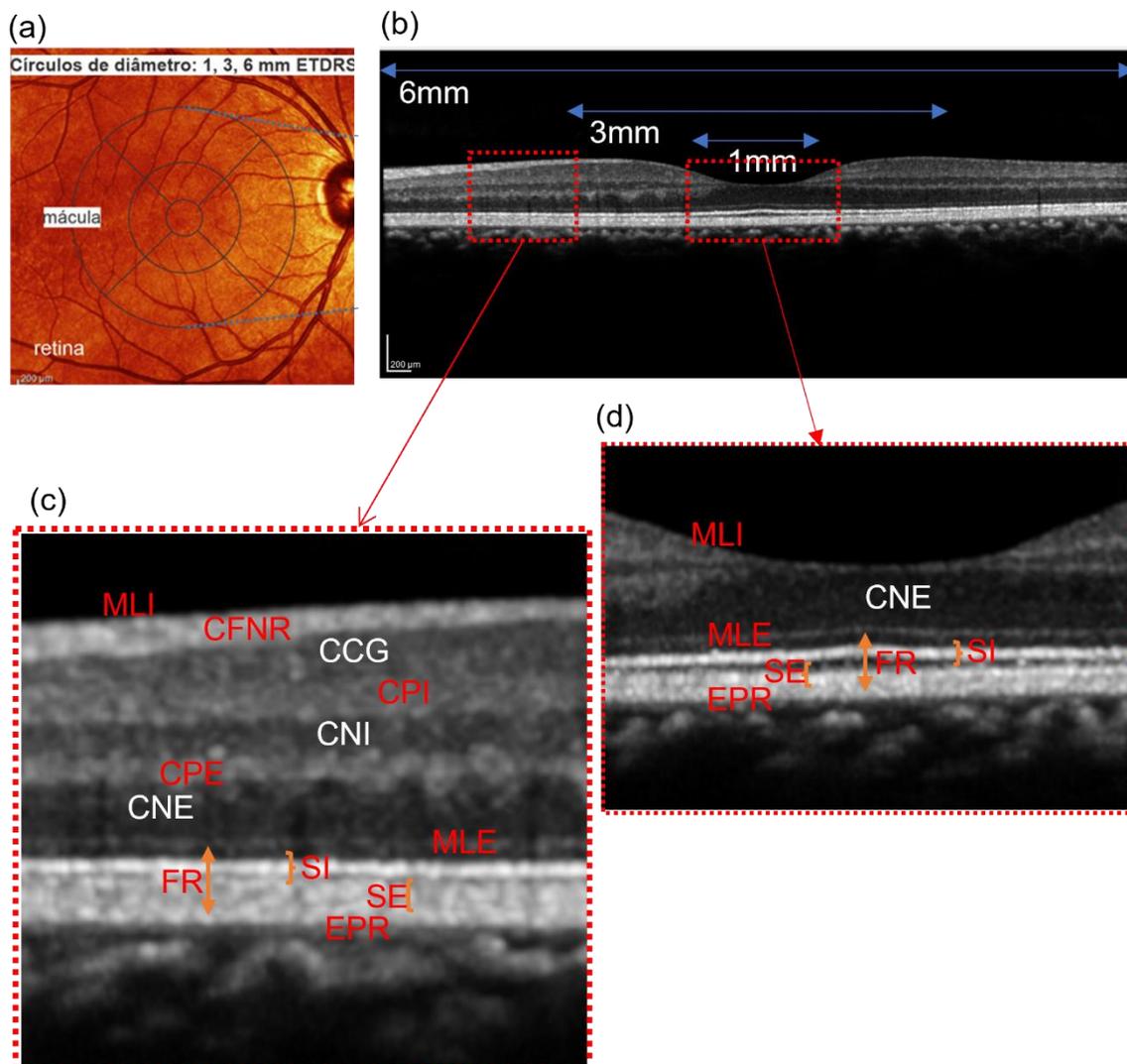


Figura 1. Morfologia da retina humana. (a) imagem da mácula retiniana obtida com OCT, sinalizando três regiões circulares segundo o ETDRS: fóvea (1 mm), círculo interno (3 mm) e

círculo externo (6 mm). (b) OCT B-scan da mácula retiniana, com duas áreas de interesse: fóvea e círculo externo da mácula. (c) OCT B-scan das camadas retinianas no círculo externo na mácula. (d) OCT B-scan das camadas da retina na fóvea. ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

A morfologia da retina humana pode ser considerada um biomarcador<sup>1</sup> de diferenças entre os sexos e esse dimorfismo tem sido investigado com a Tomografia de Coerência Óptica (do inglês *optical coherence tomography* – OCT), os primeiros estudos (tabela 1) apontam essas diferenças ao avaliarem a mácula retiniana, encontrando regiões da mácula com medidas de espessura maiores para o sexo masculino quando comparados ao sexo feminino (Wong et al., 2005; Kelty et al., 2008; Ooto et al., 2010; Adhi et al., 2012; Song et al., 2010; Wagner-Schuman et al., 2011). Outras pesquisas, por outro lado, não confirmaram a presença de diferenças entre os sexos nas medidas de espessura da mácula (Appukuttan et al., 2014; Grover et al., 2009; Sull et al., 2010).

O desenvolvimento de outros estudos com enfoque nas camadas da retina iniciou-se a partir do aprimoramento dos tomógrafos que permitiram avaliar as camadas retinianas com maior resolução e com segmentação automática das camadas. Os estudos encontraram diferenças entre os sexos em relação as medidas de espessura de todas as camadas da retina, com exceção do Epitélio Pigmentar retiniano que em todos os estudos não apresenta diferenças significativas entre os sexos. Em geral, as medidas de espessura para as camadas retinianas são maiores no sexo masculino quando comparadas ao sexo feminino (Ooto et al., 2011; Won et al., 2016; Nieves-Moreno et al., 2018; Palazon-Cabanes et al., 2020), no entanto não há um consenso quanto a quais camadas são definitivamente mais espessas no sexo masculino ou sexo

---

<sup>1</sup> Biomarcador: indicador biológico de uma condição que pode ser mensurável.

feminino (tabela 1). Observa-se que as pesquisas desenvolvidas com o OCT apresentam resultados importantes quanto a presença do dimorfismo sexual entre os sexos.

Tabela 1. Tabela 1. Dimorfismo sexual na retina humana observado em estudos realizados com a Tomografia de Coerência Óptica que encontram diferenças significativas entre os sexos na espessura da retina e das camadas retinianas.

<b>Estudo</b>	<b>Quantitativo de pessoas (idade média)</b>	<b>Equipamento (resolução axial) - tecnologia</b>	<b>Região ETDRS</b>	<b>Espessura média (<math>\mu\text{m}</math>) da camada retiniana</b>
<b>Wong et al., 2005</b>	60 homens (42,37 $\pm$ 16,4 anos) e 57 mulheres (38,67 $\pm$ 16,1 anos)	OCT II (10–14 $\mu\text{m}$ ) - TDOCT	Fóvea	<b>Retina total</b> (203 $\pm$ 23 homens; 189 $\pm$ 20 mulheres; p=0,001)
<b>Kelty et al., 2008</b>	52 mulheres e 31 homens (36,8 $\pm$ 12,1 anos)	Stratus OCT (8 - 10 $\mu\text{m}$ ) -TDOCT	Fóvea	<b>Retina total</b> (219 $\pm$ 24 homens; 197 $\pm$ 24 mulheres; p=<0,001)
<b>Grover et al., 2009</b>	24 mulheres e 26 homens (43 anos)	Spectralis (5-7 $\mu\text{m}$ ) -SDOCT	Mácula	<b>Retina total</b> (273,8 $\pm$ 23 homens; 266,3 $\pm$ 21,9 mulheres; p=0,1)
<b>Ooto et al., 2010</b>	127 homens (49,1 $\pm$ 17,3 anos) e 121 mulheres (48,1 $\pm$ 16,6 anos)	3-D OCT-1000 (5-7 $\mu\text{m}$ ) - SDOCT	Fóvea	<b>Retina total</b> (226 $\pm$ 19 homens; 218 $\pm$ 18 mulheres; p=0,002)
<b>Sull et al., 2010</b>	21 homens e 19 mulheres	Stratus OCT (8 - 10 $\mu\text{m}$ ) – TDOCT;	Fóvea	<b>Retina total</b> (208 $\pm$ 14 homens; 201 $\pm$ 19

	(36,1±15,9 anos)	[Cirrus HD-OCT (5µm), RTVue-100 (5µm), 3D OCT-1000 (6µm)] - SDOCT		mulheres; p=0,240); <b>[Retina total</b> (266±16 homens; 258±17 mulheres; p=0,156); (271±14 homens; 263±16 mulheres; p=0,127); (234±16 homens; 226±18 mulheres; p=0,151)]
<b>Wagner-Schuman et al., 2011</b>	47 homens (25,7±6,3 anos) e 43 mulheres (30±10,9 anos)	Cirrus HD-OCT (5µm) – SDOCT	fóvea	<b>Retina total</b> (264,5±22,8 homens; 253,6±19,3 mulheres; p=≤0,0001)
<b>Ooto et al., 2011</b>	130 homens e 126 mulheres (50,5 anos)	3D OCT-1000 (6µm) - SDOCT	mácula	[ <b>CNI</b> (33,8±2 homens; 33,0±2,1 mulheres; p=0,002); <b>CNE+CPE</b> (78,6±5,4 homens; 76,4±5,2 mulheres; p=0,001); <b>CFNR</b> (31,6±3,7 homens; 32,8±3,7 mulheres; p=0,006)]
<b>Adhi et al., 2012</b>	132 homens (45,9 anos) e 88 mulheres (44,4 anos)	3D OCT-1000 (6µm) - SDOCT	mácula	<b>Retina total</b> (266±14,2 homens; 258,21±10,03 mulheres; p=<0,0001)
<b>Appukuttan et al., 2014</b>	49 homens e 56 mulheres (20 a 75 anos)	Spectralis HRA+OCT (5-7 µm) -SDOCT	mácula	<b>Retina total</b> (308,21±14,8 homens; 307,82±14,7 mulheres; p=0,9)
<b>Won et al., 2016</b>	24 homens e 26 mulheres (48,64±14,9 anos)	Spectralis (5-7 µm) -SDOCT	Fóvea	[ <b>CFNR</b> (13,2±2 homens; 10±2 mulheres; p=0,000); <b>CCG</b> (14,8±2,1 homens; 10,8±2,9 mulheres;

					p=0,000); <b>CPI</b> (21,1±2,8 homens; 17,7±2,5 mulheres; p=0,000); <b>CNI</b> (18,1±3,4 homens; 15±4,6 mulheres; p=0,02); <b>CPE</b> (26,6±8,3 homens; 21,3±6,8 mulheres; p=0,028); <b>Retina Interna</b> (190,3±15,2 homens; 168,6±15,3 mulheres; p=0,000)]
<b>Nieves-Moreno et al., 2018</b>	118 homens (55,7±19,21 anos) e 179 mulheres (56,64±18,02 anos)	Spectralis OCT (5-7 μm) - SDOCT	mácula		<b>Retina total</b> (312,26 ±12,97; p=<0,001), <b>CCG</b> (38,31±4,14; p=0,001), <b>CPI</b> (33,54±2,76; p=0,007), <b>CNI</b> (33,96±2,42; p=<0,001), <b>CNE</b> (65,12±6,82; p=<0,001), <b>Retina externa</b> (80,5±2,5; p=0,025) *
<b>Invernizzi et al., 2018</b>	90 homens e 110 mulheres (39,9±13,9 anos)	Spectralis HRA (5-7 μm) - SDOCT	fóvea		<b>Retina total</b> (280,1±17,5; p=0,02), <b>CNI</b> (19,4±4,5; p=0,002), <b>CNE</b> (92.2±9.3; p=0,02) *
<b>Çubuk et al., 2018</b>	264 homens e 350 mulheres (20 a 49 anos)	Spectral OCT/SLO (5μm) -SDOCT	fóvea		<b>Retina total</b> (209,5±19,1 homens; 196,4±19,5 mulheres; p=<0,001)
<b>Palazon-Cabanes et al., 2020</b>	150 homens e 150 mulheres	Spectralis OCT (5-7 μm) - SDOCT	mácula		[ <b>Retina total</b> (296,2±13 homens; 291,9±11,4 mulheres; p=0,01); <b>CCG</b> (33,3±2,7 homens;

(49,78±17,41 anos)	32,6±2,6 mulheres; p=0,01); <b>CPI</b> (27,5±1,9 homens; 27±2 mulheres; p=0,03); <b>CNI</b> (31,8±2 homens; 31,2±2 mulheres; p=0,02); <b>CPE</b> (26,5±1,7 homens; 26,8±1,7 mulheres; p=0,07); <b>CNE</b> (56,1±5,6 homens; 54,5±5,7 mulheres; p=0,02); <b>Retina interna</b> (218,1±13 homens; 214,5±11 mulheres; p=0,01); <b>Retina externa</b> (78,2±2,8 homens; 77,4±2,3 mulheres; p=0,01)]
-----------------------	---

\*não informou as médias de cada sexo. CFNR = camada de fibras nervosas retinianas; CCG = camada de células ganglionares; CPI = camada plexiforme interna; CNI = camada nuclear interna; CPE = camada plexiforme externa; CNE = camada nuclear externa; Retina externa = segmentos dos fotorreceptores + epitélio pigmentar retiniano; Retina interna = reunião das camadas CFNR+CCG+CPI+CNI+CPE+CNE; Retina total = retina interna+retina externa; SDOCT = *Spectral Domain-Optical Coherence Tomography*; TDOCT = *Time Domain-Optical Coherence Tomography*; ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

## 1.2. Influência do Sexo em Doenças Retinianas

As perdas visuais que afetam o campo da visão central podem ser detectadas na região da mácula por meio de lesões na região macular, pela perda de espessura ou espessamento de camadas da retina. Tais alterações podem ser resultado de doenças retinianas que se desenvolvem em virtude de fatores genéticos, por complicações de doenças sistêmicas ou exposição a fatores ambientais e hábitos de vida não saudáveis (Hamel, 2006; Gardner et al.,

2002; Lim et al., 2012; Sadigh et al., 2013; Safi et al., 2018). Além da especificidade de algumas doenças retinianas em relação às camadas da retina, outros estudos estabeleceram uma associação entre doenças retinianas e a sua prevalência em relação ao sexo em determinadas faixas etárias (Owen et al. 2012; Quigley & Broman, 2006; Tham et al., 2014).

A degeneração macular relacionada a idade (DMRI), desordem ocular crônica progressiva caracterizada pelo depósito de drusas<sup>2</sup> na Membrana de Bruch (MB) ou de lipofuscina no EPR, é responsável por perdas visuais progressivas (Coleman et al., 2008; Jager et al., 2008; Lim et al., 2012) que estão relacionadas ao espessamento do EPR e da MB, e a diminuição de espessura da camada de fotorreceptores e da CNE (Sadigh et al., 2013; Tekin et al., 2018; Brandl et al., 2019). Alguns estudos observaram uma prevalência no desenvolvimento de DMRI no sexo feminino (Rudnicka et al., 2012; Owen et al. 2012; Vingerling et al., 1995)

Doenças sistêmicas como o diabetes mellitus podem desencadear a retinopatia diabética, desordem ocular que afeta a microvasculatura da retina (Cunha-Vaz, 1978; Gardner et al., 2002), desencadeando a morte de células ganglionares e de células da CNI, conseqüentemente, promovendo um afinamento da CPI, da CCG e da CNI (Van Dijk et al., 2009; Ng et al., 2016; Sohn et al., 2016; Safi et al., 2018). Alguns estudos estabeleceram uma associação entre o tipo de diabetes e a prevalência de retinopatia diabética em relação ao sexo feminino (Kajiwara et al., 2014; Wong et al., 2008).

Neuropatias ópticas<sup>3</sup> como o glaucoma promovem o aumento da escavação do nervo óptico e alterações na mácula que promovem uma perda progressiva da visão (Fechtner & Weinreb, 1994; Weinreb, & Khaw, 2004; Weinreb et al., 2014), em virtude da morte das células ganglionares, sendo responsável pelo afinamento da CPI, da CCG (corpos celulares das células

---

<sup>2</sup> Drusas: são depósitos extracelulares localizados entre o EPR com a camada de colágeno interna da membrana de Bruch.

<sup>3</sup> Neuropatia óptica: alterações no nervo óptico de origem inflamatória, desmielinizante, isquêmica, tóxica ou infecciosa.

ganglionares) e da CFNR (axônios das células ganglionares) peripapilar e macular (Honjo et al., 2015; Jang et al., 2018). Outros estudos observaram uma incidência maior de glaucoma de ângulo fechado em pessoas do sexo feminino (Quigley & Broman, 2006; Casson et al., 2009), enquanto outros estudos observaram uma maior incidência do glaucoma de ângulo aberto em pessoas do sexo masculino (Budenz et al., 2013; Tham et al., 2014).

A detecção de lesões iniciais ou de alterações microestruturais da retina com os métodos de aquisição de imagens de alta resolução e não invasivos como a Tomografia de Coerência Óptica, podem permitir ao paciente e ao oftalmologista iniciar em conjunto um tratamento adequado e precoce, diminuindo as chances de progressão das lesões e das perdas visuais. Além disso, pode ser importante considerar o dimorfismo sexual entre homens e mulheres na avaliação das medidas retinianas, a fim de evitar diagnósticos equivocados, considerando valores normais de referência diferentes para cada sexo. Assim como, a prevalência no desenvolvimento de algumas doenças retinianas em relação ao sexo.

### **1.3. Tomografia de Coerência Óptica (do inglês *Optical Coherence Tomography* - OCT)**

O OCT, ao longo dos últimos 30 anos, tem sido um método de aquisição de imagens eficiente na identificação de alterações estruturais iniciais tanto na parte anterior quanto na parte posterior do globo ocular. Atua no processo de identificação e monitoramento de patologias que acometem a córnea, íris, cristalino, retina e nervo óptico (Izatt et al., 1994), sendo a sua aplicação no ambiente clínico um aliado na detecção em estágios iniciais de patologias o que permite um tratamento mais rápido e efetivo (Drexler et al., 2001).

O OCT permite a formação de imagens da estrutura retiniana em alta resolução, por meio de cortes ópticos transversais *in vivo* e em tempo real da retina humana. Além de ser um exame rápido, não invasivo e sem contato, permite a visualização dos detalhes da retina que antes eram vistos somente por meio de estudos histológicos (Drexler et al., 2001; Puliafito et al., 1995; Huang et al., 1991; Swanson et al., 1993).

O OCT utiliza a capacidade refletiva do tecido analisado, medindo o atraso no sinal óptico transmitido pela reflexão da luz que incide no tecido, utilizando a luz no comprimento de onda do infravermelho (Huang et al., 1991; Hee et al., 1995), baseia-se no princípio da interferometria<sup>4</sup> de baixa coerência<sup>5</sup> da luz (Figura 2), representado pelo interferômetro de Michelson, o qual utiliza uma fonte de luz de baixa coerência<sup>6</sup> e um divisor de feixes que divide a luz em dois feixes parcialmente coerentes. O interferômetro mede o tempo de atraso dos ecos de sinais de luz refletidos pela amostra e pelo braço de referência, o atraso no tempo de voo sinaliza o ponto de profundidade onde ocorreu a reflexão dentro da amostra. Cada sinal óptico é detectado por um detector quando os feixes refletidos da amostra e do braço de referência se recombinam e produzem um padrão de interferência (ou correlação cruzada), quando os campos eletromagnéticos dos feixes refletidos (com o mesmo tempo de voo) interferem coerentemente dentro do comprimento de coerência<sup>7</sup> da fonte de luz, isto é, a interferência ocorre somente quando a diferença entre as distâncias percorridas pelos feixes refletidos é menor que o comprimento de coerência da fonte de luz (Huang et al., 1991; Izatt et al., 1994; Hee et al., 1995; Abràmoff, 2010). O detector detecta a intensidade e a amplitude dos padrões de interferência de cada varredura de profundidade ou escaneamento de amplitude (do inglês *Amplitude scan - A-scan*), os sinais ópticos resultantes das reflexões de profundidade obtidos nessa linha de varredura compõem o *A-scan*. A junção de vários *A-scans* em diferentes posições laterais na amostra formam um escaneamento de brilho (do inglês *Brightness Scan - B-scan*)

---

<sup>4</sup> Interferometria: superposição de pelo menos duas ondas que sejam coerentes.

<sup>5</sup> Coerência: propriedade das ondas que está relacionada a fonte das ondas, significa a capacidade de interferir construtivamente ou destrutivamente, porque suas cristas e vales coincidem em diferentes pontos da onda.

<sup>6</sup> Fonte de luz de baixa coerência: fonte de luz de banda espectral larga com muitos comprimentos de onda. Exemplos: diodos superluminescentes, lasers de pulso ultracurtos.

<sup>7</sup> Comprimento de coerência: distância máxima que um feixe de luz pode percorrer para manter a sua coerência temporal. Observação: comprimento de coerência curto permite alta resolução axial.

ou imagem bidimensional. A obtenção de volume é feita pela junção de vários *B-scans* (Tomlins & Wang, 2005; van Velthoven et al., 2007; Puliafito et al., 1995).

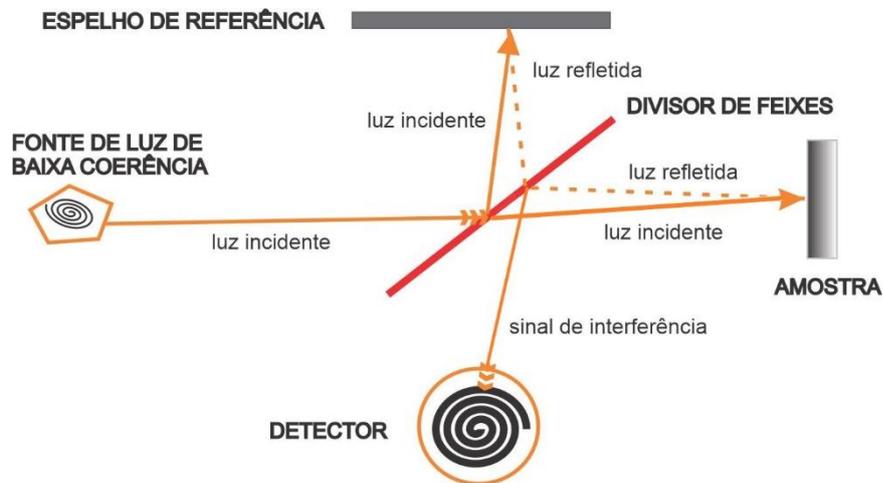


Figura 2. Princípio da Interferometria de Baixa Coerência da Luz na Tomografia de Coerência Óptica representado pelo interferômetro de Michelson. Utilização de um feixe de luz de baixa coerência (diodo superluminescente) que é dividido em dois feixes que são enviados cada um para o espelho de referência e para a amostra, sendo refletidos de volta para o divisor de feixes para serem recombinados produzindo padrões de interferência que serão detectados por um detector.

Os sistemas desenvolvidos inicialmente eram baseados na tecnologia de domínio do tempo (*time domain* - TDOCT), no qual os sinais de interferência são coletados em função do tempo de atraso dos feixes refletidos pela variação do percurso da luz com o movimento do espelho de referência, sendo detectados por um fotodetector e processados por um computador (Huang et al., 1991; Puliafito et al., 1995). A formação das imagens depende dos escaneamentos de profundidade para compor os *A-scans* e do escaneamento lateral de posições adjacentes na amostra para compor os *B-scans*, para isso são detectados a amplitude dos padrões de interferência em função do tempo provenientes das reflexões de profundidade e que são analisados sequencialmente para a composição dos *A-scans* (Fercher et al., 2003; van Velthoven et al., 2007; Figura 2(a)).

Os equipamentos que operavam na tecnologia TDOCT possuíam resolução axial de 8-10  $\mu\text{m}$  e uma aquisição mais lenta das imagens, em virtude do número menor de varreduras por

segundo, aproximadamente 400 varreduras axiais por segundo (Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Leung et al., 2008). A reconstrução em 3D das imagens não era possível em virtude do tempo de aquisição das imagens bidimensionais ser mais lento para a composição de uma imagem volumétrica (25 a 100 segundos), sendo inviável para o conforto ocular (Hitzenberger et al., 2003; Abràmoff et al., 2010). Além disso, não segmentavam automaticamente todas as camadas da retina, frequentemente apresentavam erros de segmentação e os movimentos oculares involuntários comprometiam a qualidade das imagens (Geitzenauer et al., 2011).

Os sistemas mais atuais são baseados na tecnologia do domínio da frequência ou domínio espectral (*spectral domain* – SDOCT), a diferença está no braço de referência que não se move durante o escaneamento, a fonte de luz é de banda espectral mais larga que a fonte utilizada no domínio do tempo, as informações da retina são coletadas em função dos vários comprimentos de onda (ou números de onda) da fonte de luz e o espectro (composto de várias ondas de diferentes amplitudes e frequências) de interferência é detectado por um espectrômetro (Fercher et al., 1995; Schmidt-Erfurth et al., 2005; van Velthoven et al., 2007; Leung et al., 2008). O espectrômetro possui uma rede de difração que possibilita a decomposição do espectro de interferência em informações compartmentalizadas de igual comprimento de onda que podem ser lidas simultaneamente por uma câmera de varredura de linha de dispositivo de carga acoplada que envia as informações espectrais para um computador que realiza a transformada de Fourier, permitindo identificar as frequências que compõem o sinal e o módulo da amplitude de cada frequência (Fercher et al., 2003; Wojtkowski et al., 2002; Wojtkowski et al., 2005; Figura 2(b)). Em virtude da transformada de Fourier não identificar quando o sinal foi formado, é necessário finalizar o processamento do sinal com uma transformada de Fourier inversa, transformando as informações novamente no domínio do tempo, produzindo a amplitude do sinal em função da profundidade no tempo em que foi formado o sinal. Apenas o escaneamento lateral possibilita a obtenção de todas as informações de profundidade das linhas de varreduras

simultaneamente e a formação de *B-scans* mais rápidos, consequentemente, imagens volumétricas podem ser obtidas em tempo real (Fercher et al., 2003; Tomlins & Wang, 2005; Walther et al., 2011).

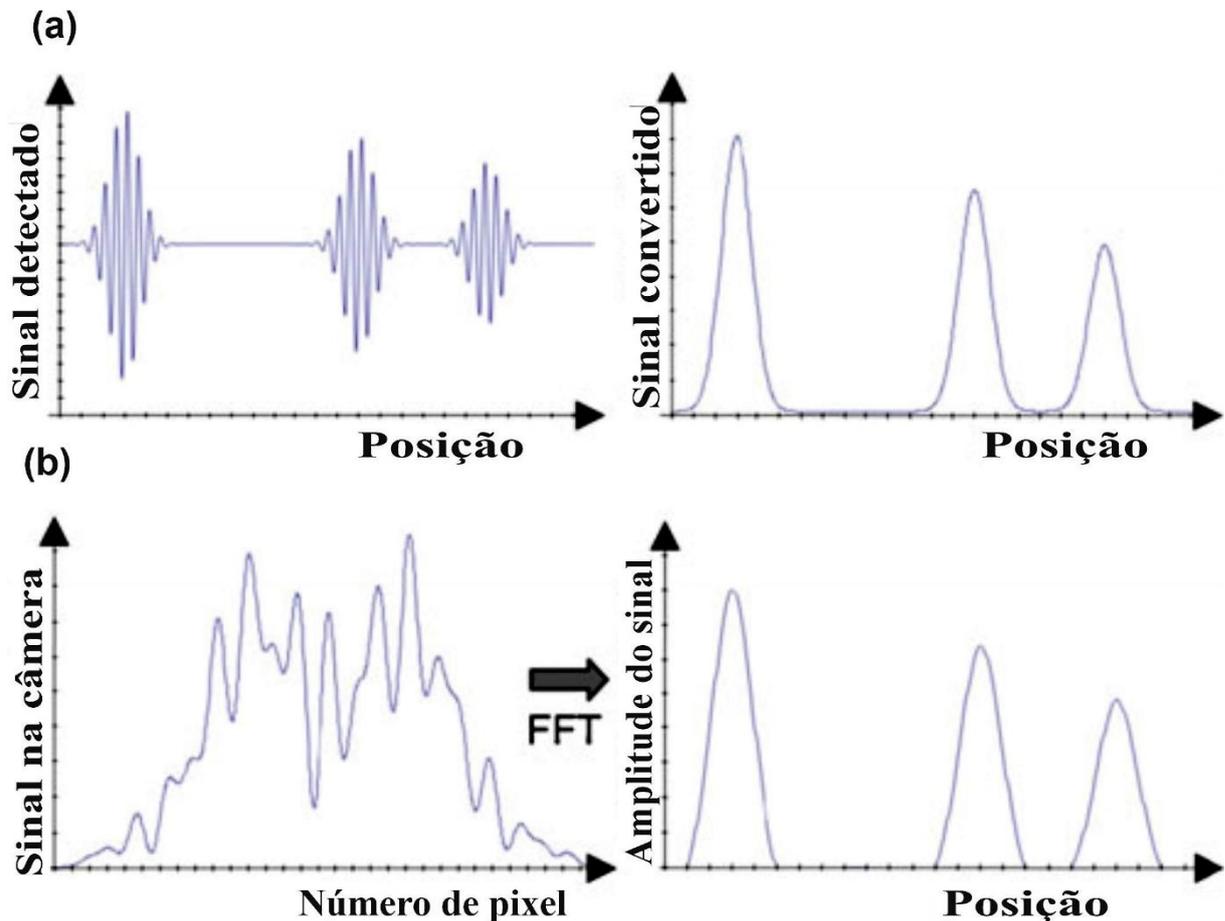


Figura 3. Comparação entre a tomografia de coerência óptica no domínio do tempo e a tomografia de coerência óptica no domínio espectral. (a) Detecção do sinal interferométrico no sistema de OCT no domínio do tempo. Sinal detectado no fotodetector com a formação das franjas de interferência provenientes das reflexões das interfaces da amostra em um ponto da amostra, obtidas com a variação da posição do espelho de referência dentro da linha de varredura do *A-scan* (b) Detecção do sinal interferométrico no sistema de OCT no domínio espectral. Detecção do sinal espectral na câmera e conversão do espectro de interferência para o domínio da frequência pela Transformada Rápida de Fourier (FFT- do inglês *Fast Fourier transform*). A etapa final da transformada de Fourier converte novamente o sinal no domínio da frequência para o domínio do tempo para detecção das informações de profundidade na amostra. Adaptado de Walther et al., 2011.

Os sistemas SDOCT, por outro lado, a partir dos aprimoramentos que permitiram a realização superior a 40 000 varreduras axiais por segundo, realizam uma aquisição de imagens em menor tempo e com resolução axial de 4-6  $\mu\text{m}$  (Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Chen et al., 2005). Bem como, minimizou problemas que antes comprometiam a qualidade das imagens, por meio do desenvolvimento de novos algoritmos e de sistemas que corrigiam, por exemplo, os movimentos oculares involuntários (Ferguson et al., 2004; Geitzenauer et al., 2011). Tais sistemas realizam a obtenção em tempo real do volume da retina, a construção de imagens em três dimensões de forma automática e a segmentação de todas as camadas retinianas (Schmidt-Erfurth et al., 2005; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Geitzenauer et al., 2011).

#### **1.4. Aprendizado de Máquina**

A aquisição de imagens com método do OCT permite obter em uma única sessão e em poucos segundos dados de espessura e volume de todas as camadas da retina e do nervo óptico, além das informações estruturais da vascularização que nutre essas estruturas. Todas essas informações são primordiais na detecção de doenças oculares e no acompanhamento dos tratamentos. A inteligência artificial, através do uso dos algoritmos de aprendizado de máquina, pode fornecer ferramentas que permitem avaliar todos esses dados de forma mais rápida e eficaz (Vermeer et al., 2011; Abramoff et al., 2010).

Os algoritmos de aprendizado de máquina podem ser utilizados tanto em tarefas de classificação quanto em tarefas de regressão. A tarefa de aprendizado é realizada sobre um conjunto de dados, cada dado é definido como uma instância e é representado por um vetor de características ou atributos. A tarefa de classificação consiste em associar uma instância a sua respectiva classe, para isso o algoritmo deve desenvolver uma função ou classificador que estabeleça uma regra de associação ou predição com o menor erro ao predizer a classe das novas instâncias. Ao contrário das tarefas de classificação, a tarefa de regressão busca desenvolver uma função que permita predizer o valor numérico de um dado, para isso o algoritmo deve

encontrar um padrão no conjunto de dados utilizando os atributos dos dados (Shalev-Shwartz & Ben-David, 2014).

Os métodos de aprendizado de máquina podem ser de dois tipos principais: supervisionado e não supervisionado. A diferença principal entre os dois tipos de aprendizado está na forma de entrada dos dados dentro do aprendizado, se os dados possuem as classes rotuladas ou não antes do processo de aprendizado. O aprendizado não supervisionado é utilizado para gerar modelos de classificação para grandes bases de dados, no qual a entrada dos dados não tem as classes identificadas previamente, o algoritmo utilizado nesse tipo de aprendizado deve aprender padrões sobre os dados amostrais baseados nas características dos dados para produzir os modelos de classificação. O aprendizado supervisionado, geralmente é utilizado em base de dados pequenas e médias, tem as classes dos dados rotuladas no início do processo de treinamento do algoritmo que deve associar as características da amostra com a classe da amostra. O aprendizado desenvolvido nessa etapa é testado em novas amostras, resultando em uma medida de desempenho que indique a eficiência do classificador em classificar as amostras corretamente (Shalev-Shwartz & Ben-David, 2014; Jordan & Mitchell, 2015).

Clinicamente, a aplicação deste tipo de ferramenta na avaliação dos dados de OCT pode facilitar o diagnóstico de doenças oculares, automatizando-o com o uso dos algoritmos de aprendizado de máquina. Os algoritmos floresta aleatória (*random forest*), máquina de vetor suporte (*support vector machine*), regressão logística (*logistic regression*), Bayes ingênuo (*naive Bayes*), árvore de decisão (*decision tree*) e k-vizinhos mais próximos (*k-nearest neighbor*) podem ser utilizados para identificar e diferenciar de forma automática máculas normais de máculas com alguma patologia como o glaucoma, edema de mácula, degeneração retiniana e buraco macular (Fraccaro et al., 2015; Kim, Cho & Oh, 2017; Wang et al., 2016; Burgansky-Eliash et al., 2005; Vidotti et al., 2013). Características como forma das estruturas

retinianas, textura das imagens do fundo de olho, medidas de espessura e volume das estruturas retinianas obtidas com o OCT podem ser usados como características para classificação automática utilizando os classificadores de aprendizado de máquina (Anantrasirichai et al., 2013; Barella et al., 2013; Liu et al., 2011).

O algoritmo árvore de decisão (*decision tree*) se baseia no método de aprendizado baseado em árvores para classificar uma instância, onde constrói uma árvore em que cada nó corresponde a um atributo, cada ramo representa um valor do atributo e a folha corresponde a classe da amostra. A árvore inicia com um nó raiz que corresponde a característica que melhor separa os dados do conjunto de treinamento, os ramos descendentes possuem os valores do atributo, cada ramo reúne um subconjunto de dados homogêneo. A partir de cada ramo, o algoritmo escolhe a próxima característica mais importante que será atribuída ao novo nó, isto é, a característica que melhor separa o conjunto em subconjuntos de maior pureza (Shalev-Shwartz & Ben-David, 2014; Jordan & Mitchell, 2015; figura 4a). O algoritmo floresta aleatória (*random forest*) também se baseia no método baseado em árvores, porém a tarefa de aprendizado consiste em construir várias árvores de decisão diferentes ao sortear uma parcela dos atributos e dos dados para a composição de cada árvore, a melhor característica que dá início ao nó raiz é selecionada entre os atributos sorteados para cada árvore, e a classe majoritária entre as predições resultantes das árvores definem a classe da instância pesquisada (Breiman, 2001; Liaw & Wiener, 2002; figura 4c).

O algoritmo k-vizinhos mais próximos (*k-nearest neighbor*) se baseia no paradigma do aprendizado baseado em instâncias, estabelecendo os dados de treinamento como instâncias dispersas em um espaço n-dimensional. O algoritmo memoriza as instâncias e as utiliza para classificar novas instâncias, para isso ele deve buscar as instâncias mais próximas ou os vizinhos mais próximos da instância pesquisada, utilizando uma métrica de distância. A hipótese indutiva estabelecida por esse tipo de aprendizado diz que as instâncias tendem a estar

dispersas próximas as instâncias semelhantes, então a métrica de distância utilizada também é uma métrica de similaridade. O algoritmo realiza um sistema de votação, em tarefas de classificação, e escolhe a classe majoritária entre os  $k$  vizinhos mais próximos como a classe da instância pesquisada ou (Shalev-Shwartz & Ben-David, 2014; Jordan & Mitchell, 2015; figura 4b).

O algoritmo máquina de vetor suporte (*support vector machine*) é um algoritmo baseado em hiperplano, pois cria um hiperplano ou linha para separar em classes as amostras ou instâncias dispersas em um espaço  $n$ -dimensional. O algoritmo utiliza vetores de suporte ou amostras que estabelecem uma distância de separação (margem) para o hiperplano, o ideal é a construção de um hiperplano com uma margem máxima que minimize os erros de classificação de um conjunto de treinamento. Além disso, o algoritmo utiliza funções de Kernel para criar espaços de alta dimensão que permitam a separação dos conjuntos de dados que não são linearmente separáveis em espaços de menor dimensão (Noble, 2006; Hearst et al., 1998; Cortes & Vapnik, 1995; figura 4d).

O algoritmo regressão logística (*logistic regression*) é baseado em um método estatístico que estima a probabilidade de uma instância pertencer a determinada classe, é representado por uma função sigmóide em forma de “S”, também chamada de função logística. A função sigmóide, que melhor separa o conjunto de treinamento em classes distintas, assume valores de probabilidade entre 0 e 1, valores de probabilidade entre 0 e 0,5 indicam a probabilidade de uma instância pertencer a uma classe “a” e valores de probabilidade maiores que 0,5 e menores que 1 classificam a instância pesquisada como pertencente a classe “b” (Ostir, & Uchida, 2000; Stoltzfus, 2011; figura 4e). O algoritmo Bayes ingênuo (naive Bayes) gaussiano se baseia no método de aprendizado bayesiano e estima a maior probabilidade de uma instância pertencer a determinada classe dado os dados observados, para isso calcula a função de densidade de probabilidade condicional para cada característica e a máxima probabilidade a posteriori para

classificar uma instância, assumindo que todas as características são condicionalmente independentes e que as classes possuem distribuições normais gaussianas (Tsangaratos, & Iliá, 2016; Ng, & Jordan, 2002; Raizada & Lee, 2013; figura 4f). O algoritmo Análise discriminante linear (*linear discriminant analysis*) é um método de redução de dimensionalidade do espaço n-dimensional do conjunto de dados para permitir a separação linear dos dados em classes distintas e estima a probabilidade de uma instância pertencer a determinada classe baseada no teorema de Bayes. O algoritmo formula uma regra de classificação que maximiza a separação em classes do conjunto de dados, isto é, com menor grau de intersecção entre as classes em um espaço de menor dimensão. A regra torna a distribuição intraclasse com a menor dispersão entre os dados, considerando uma distribuição gaussiana e com uma mesma matriz de covariância para as classes (Park, & Park, 2008; Tharwat, 2016; figura 4g).

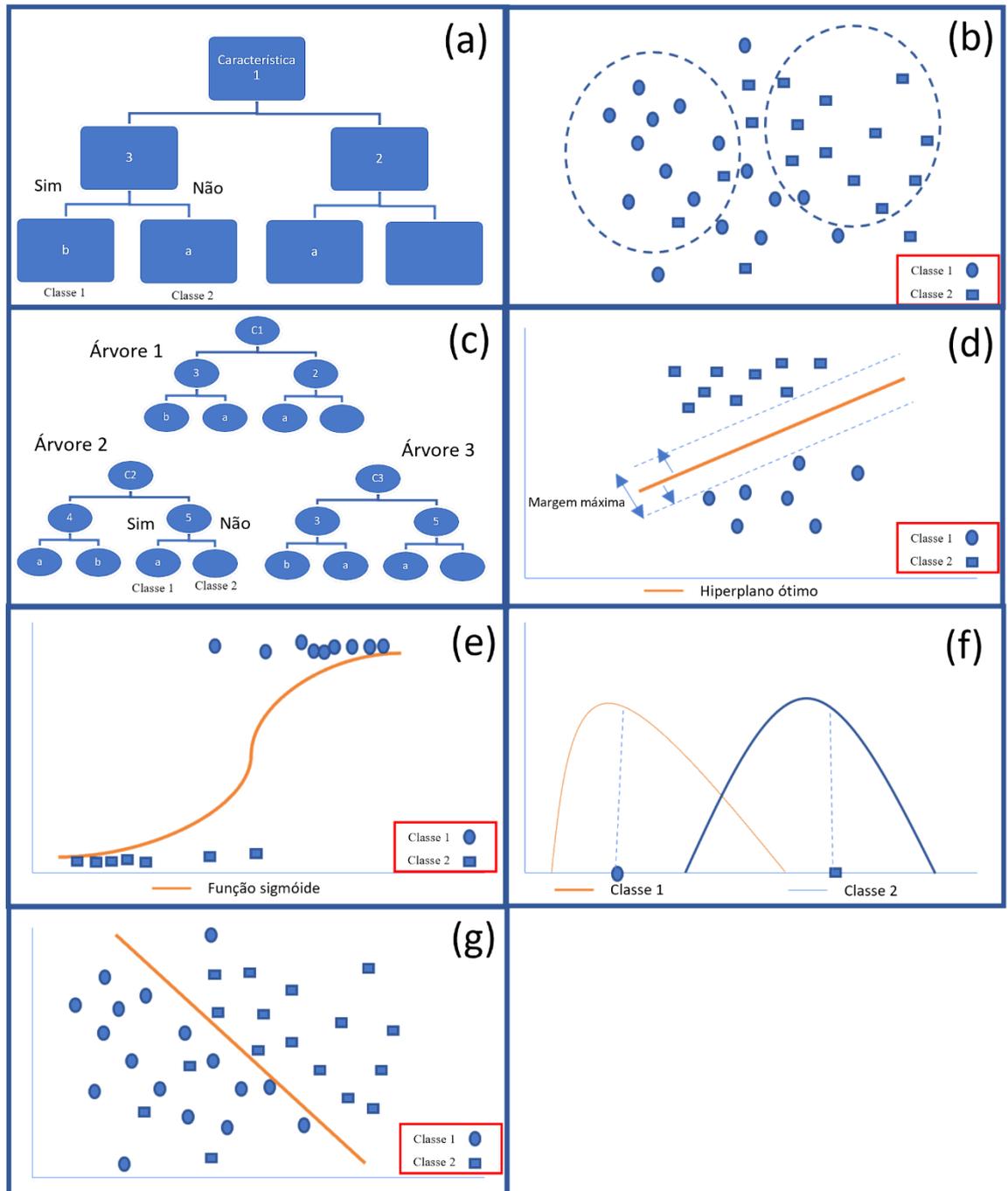


Figura 4. Representação da classificação realizada por Algoritmos de aprendizado de máquina. (a) árvore de decisão; (b) k-vizinhos mais próximos; (c) floresta aleatória; (d) máquina de vetores suporte; (e) regressão logística; (f) Bayes ingênuo gaussiano; (g) análise discriminante linear.

## 2. JUSTIFICATIVA

A corrente pesquisa propõe a aplicar métodos de classificação automáticos mediante o uso de diferentes algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado para classificar os valores de espessura e volume da retina e de suas diferentes camadas quanto ao sexo dos participantes. O desenvolvimento de modelos a partir de dados de espessura e volume da retina podem diminuir os erros de classificação, tendo em vista que, o desempenho do equipamento, a qualidade da imagem obtida e as características dos protocolos aplicados podem afetar o diagnóstico correto da imagem (Hussain et al., 2018). Além disso, não há registros de outros estudos que realizaram a análise do dimorfismo sexual nas medidas de espessura e volume da retina humana com a aplicação de diferentes algoritmos de aprendizado de máquina.

Assim como, propõe-se comparar as medidas estruturais das camadas retinianas para ambos os sexos em indivíduos de 20 a 40 anos e identificar possíveis diferenças entre os sexos nas medidas de espessura e volume da mácula retiniana e das suas camadas, visto a existência de doenças retinianas que podem ser influenciadas pelo sexo e a importância de se considerar um diagnóstico distinto para pessoas do sexo masculino e do sexo feminino em relação às doenças retinianas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Comparar a acurácia dos algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado em classificar os valores de espessura e volume das diferentes camadas retinianas quanto ao sexo de adultos saudáveis de visão normal pertencentes a faixa etária de 20 a 40 anos.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Comparar a espessura e volume da retina e de suas diferentes camadas entre pessoas do sexo feminino e pessoas do sexo masculino na faixa etária de 20 a 40 anos.
- Identificar o dimorfismo sexual nas medidas de espessura e volume das camadas retinianas entre os sexos.
- Mensurar a média da acurácia da classificação de cada algoritmo de aprendizado de máquina supervisionado na classificação de amostras de espessura e volume macular da retina e das camadas retinianas de indivíduos adultos de visão normal como pertencentes ao sexo masculino ou ao sexo feminino.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1. Considerações éticas**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (#3.285.557). Os dados dos participantes foram mantidos em sigilo e confidencialidade, sendo utilizados unicamente para fins de pesquisa e com consentimento livre e esclarecido do participante.

### **4.2. Local de execução**

O estudo desenvolvido é descritivo, analítico e transversal. Realizado no Laboratório de Neurologia Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

### **4.3. Participantes**

Todos os participantes pertencem à faixa etária de 20 a 40 anos e foram recrutados por conveniência. Foram analisados 140 olhos de 70 indivíduos de visão normal selecionados pelos critérios de inclusão. Todos os participantes incluídos nesta pesquisa foram triados após anamnese de forma a excluir os participantes com algum tipo de alteração ocular diagnosticada, doença sistêmica ou que apresente algum critério de exclusão pré-estabelecido nesta pesquisa.

Os participantes da pesquisa são pessoas sem doenças sistêmicas, neurológicas ou oculares, com acuidade visual corrigida ou normal 20/20; sendo excluídos os participantes que são ou foram fumantes (pelo menos um ano ininterrupto), usuários de medicamentos neuropsiquiátricos, usuários de colírios (exceto os lubrificantes), com glaucoma, alta miopia ( $\geq 6$  dioptrias), catarata, que tenham realizado cirurgia nos olhos, com lesão ou infecção recente nos olhos ( $< 3$  meses). Assim como os participantes que já foram ou são portadores de hanseníase, tuberculose, câncer, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares. Também são excluídos os participantes que já tenham realizado procedimentos de quimioterapia,

radioterapia ou terapia hormonal. Além disso, os sujeitos que não pertencem a faixa etária de 20 a 40 anos também são excluídos da pesquisa.

#### **4.5. Procedimento de OCT**

A cada indivíduo selecionado é esclarecido o objetivo da pesquisa, a forma como é realizado o exame de Tomografia de Coerência Óptica e o tempo de duração de cada protocolo. O exame tomográfico é realizado pelo mesmo examinador, no período diurno e em única sessão, é realizado em ambiente iluminado, sem dilatação de pupila do participante e sem oclusão de um dos olhos, exceto em caso de sensibilidade à luz. As imagens obtidas com o equipamento são avaliadas por um realizadas e avaliadas por um examinador com pelo menos 1 ano de experiência.

O exame consiste em o participante sentar-se em uma cadeira, posicionar o queixo e a testa sobre a plataforma. O examinador focaliza a íris do participante e a linha de varredura da imagem sobre a mácula. O participante observa uma luz azul de referência presente no equipamento HRA+OCT *Spectralis*. O sujeito pode piscar normalmente enquanto uma luz vermelha realiza os cortes ópticos. Cada exame ocular tem duração de poucos segundos, o protocolo para mácula é realizado em duas medidas para cada olho de cada participante, de forma a comparar as imagens obtidas. Os dados obtidos com a aplicação do protocolo para Mácula serão usados para análise dos dados.

Será realizado o exame Tomografia de Coerência Óptica com o equipamento de Tomografia de Coerência Óptica (OCT) HRA+OCT *Spectralis*, modelo *Heidelberg Engineering*, Alemanha (Figura 4). O equipamento realiza varredura a laser em alta resolução, com cortes axiais de 3,5  $\mu\text{m}$ , opera na tecnologia *Spectral Domain* (SD-OCT), realiza o rastreamento da movimentação dos olhos durante o escaneamento, permite a fixação automática do *scan* sobre os mesmos pontos do cubo macular para os exames de

acompanhamento, utiliza o Diodo Superluminescente (SLD) com comprimento de onda de luz médio de 870 nm.



Figura 5. Equipamento de Tomografia de Coerência Óptica *Spectralis* HRA+OCT do Laboratório de Neurologia Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

O diagnóstico da mácula é realizado com protocolo próprio no equipamento HRA+OCT *Spectralis*, o qual realiza a segmentação automática de todas as camadas retinianas. Cada sessão de aquisição de imagens é simultâneo pelo IR+OCT, sendo 1040 *A-scans* de alta resolução que formam um *B-scan*, qualidade de imagem com média de 40 decibéis, sendo 25 linhas horizontais de varredura centradas na fóvea, tamanho de imagem de  $20^\circ \times 20^\circ$  (5,9 mm x 5,9 mm), 24 repetições em tempo real, a intensidade do laser infravermelho (IR) é de 100%. O quadrante do cubo macular é centrado na fóvea e são avaliados os círculos de diâmetro 1, 3 e 6 mm, segundo o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS; Figura 5).

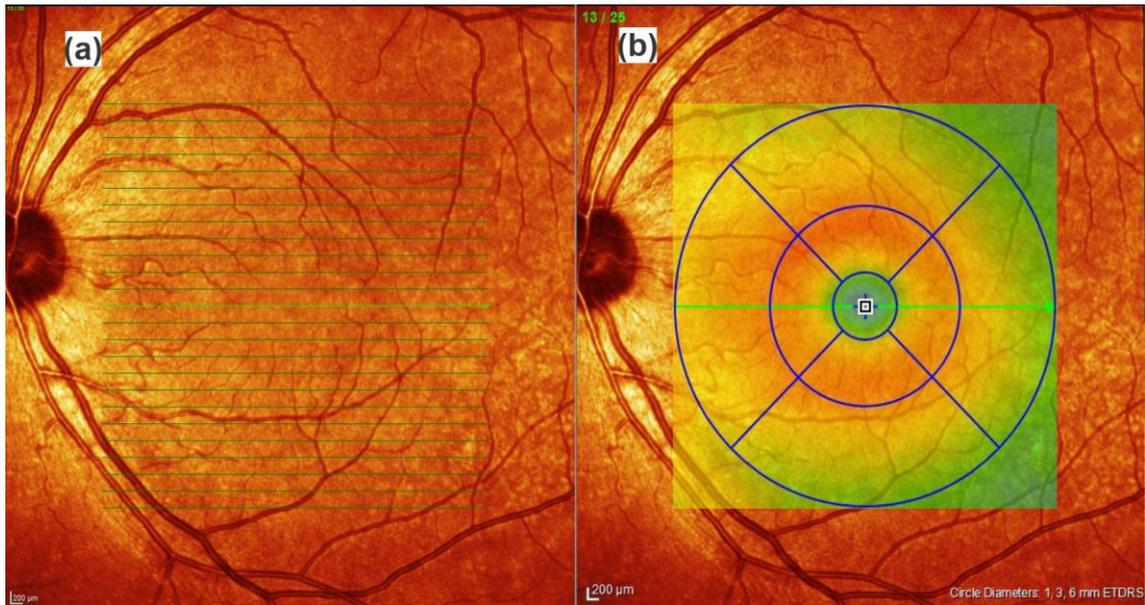


Figura 6. Protocolo da Mácula. (a) 25 linhas de varredura centradas na fóvea. (b) cubo macular centrado na fóvea, 9 setores da mácula definidos pelo ETDRS.

As medidas de espessura e volume obtidas da: retina total, camada de fibras nervosas retinianas (CFNR), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE), do epitélio pigmentar retiniano (EPR), da retina interna e da retina externa são consideradas para a análise final (Figura 6). *O HRA+OCT* não obtêm a espessura individual da camada de fotorreceptores (segmentos internos e externos dos fotorreceptores), mas a espessura conjunta da camada de fotorreceptores mais o EPR, camada que foi nomeada como retina externa. A nomenclatura das camadas retinianas é segundo o *International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel* (Staurenghi et al., 2014).

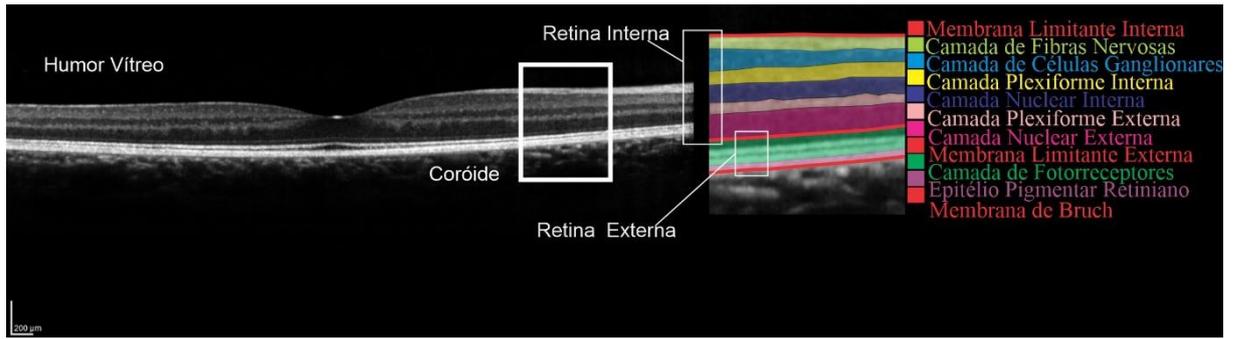


Figura 7. Segmentação da mácula retiniana obtida com a Tomografia de Coerência Óptica no domínio espectral. Delimitação da retina interna pela membrana limitante interna e pela membrana limitante externa. A retina externa é delimitada pela membrana limitante externa e pela membrana de *Bruch*.

Os valores quantitativos de espessura ( $\mu\text{m}$ ) e volume ( $\text{mm}^3$ ) são registrados em nove diferentes áreas da mácula definidas pelo ETDRS na retina total e em todas as camadas retinianas, os círculos de diâmetro 1, 3 e 6 mm são considerados para análise (Figura 7). O ETDRS considera o círculo de 1 mm como fóvea e a mácula total com diâmetro de 6 mm. O círculo interno e o círculo externo foram subdivididos em quatro zonas designadas como superior, nasal, inferior e temporal. Os valores numéricos (volume e espessura) registrados para cada uma das nove áreas da mácula retiniana são utilizados nas análises (Figura 8).

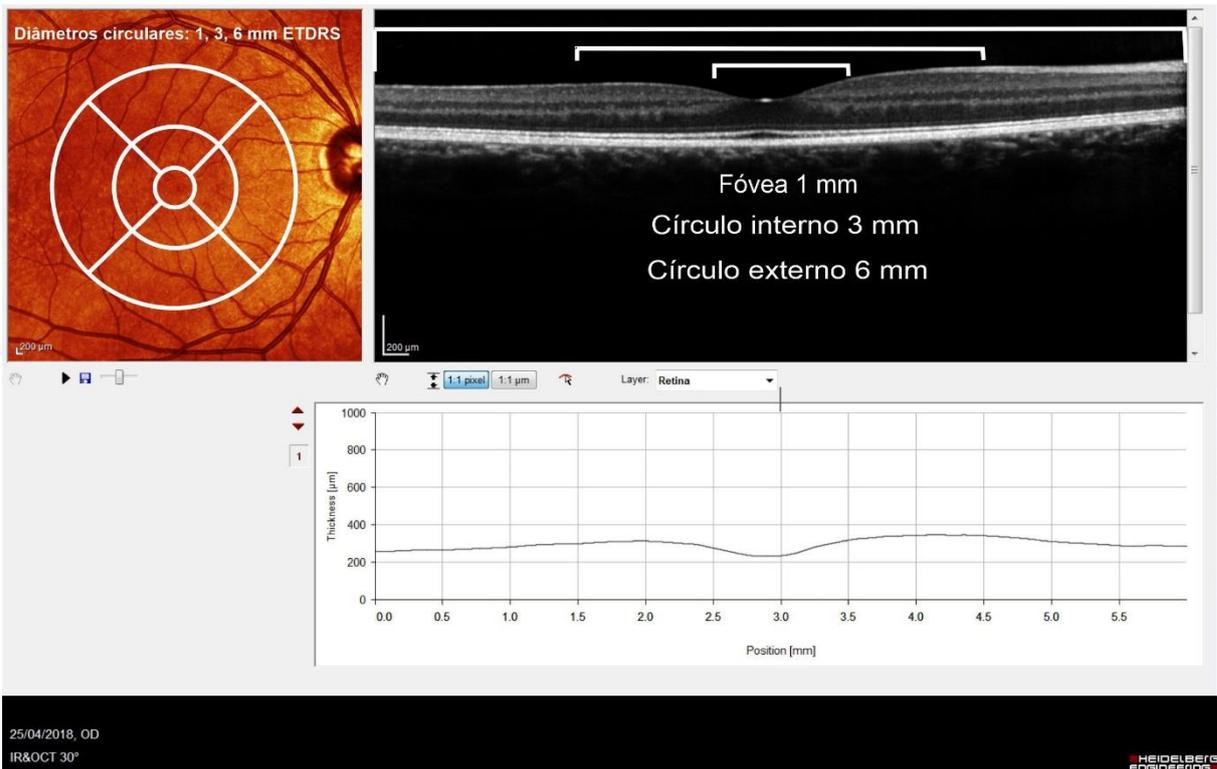


Figura 8. Protocolo da mácula realizado com o *Spectralis* HRA+OCT. Cubo macular centrado na fóvea, definindo as nove regiões da mácula. Imagem B-scan da mácula retiniana com as três regiões circulares (1, 3 e 6 mm) definidas pelo ETDRS.

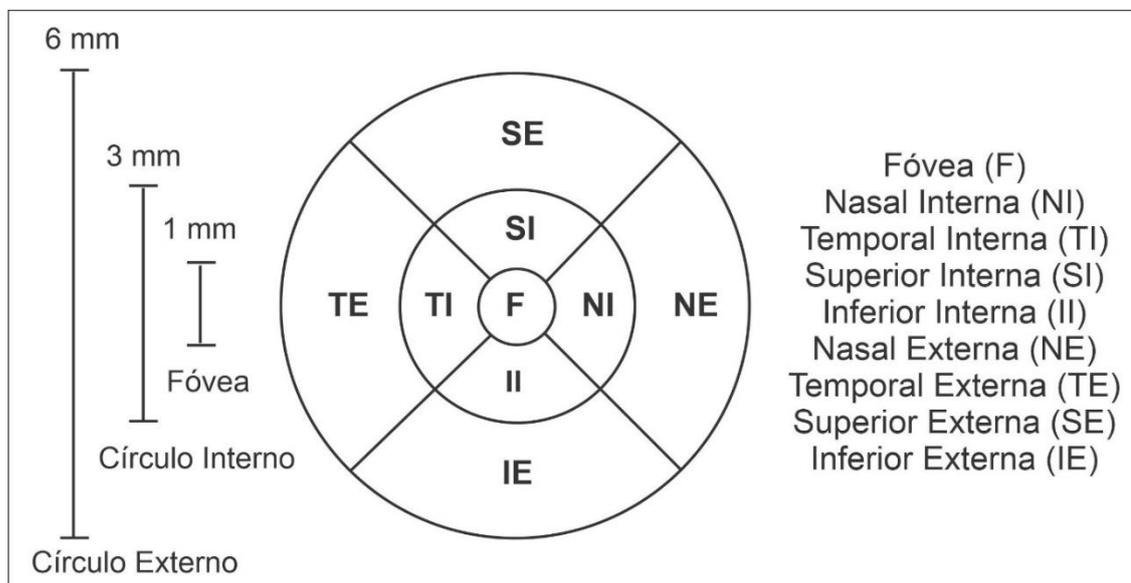


Figura 9. Nove setores da mácula definidos pelo ETDRS. Fóvea (F), círculo interno (nasal interno, temporal interno, superior interno, inferior interno), círculo externo (nasal externo, temporal externo, superior externo, inferior externo).

## 4.6. Análise de Aprendizado de Máquina

### 4.6.1. Identificação dos dados

As médias de espessura e volume macular totais das 10 subdivisões da retina receberam a aplicação de diferentes algoritmos de aprendizado de máquina. As características atribuídas aos dados serão a espessura dos nove setores da mácula incluindo o volume total da mácula, totalizando 10 atributos ou características de cada amostra do participante para cada uma das 10 subdivisões da retina analisadas com a tomografia de coerência óptica. Os algoritmos serão treinados e testados após a definição das classes para a realização do aprendizado de máquina do tipo supervisionado, o algoritmo é aplicado ao conjunto de dados de teste para a obtenção do desempenho do classificador (Figura 9) que neste estudo foi definido como acurácia de classificação.

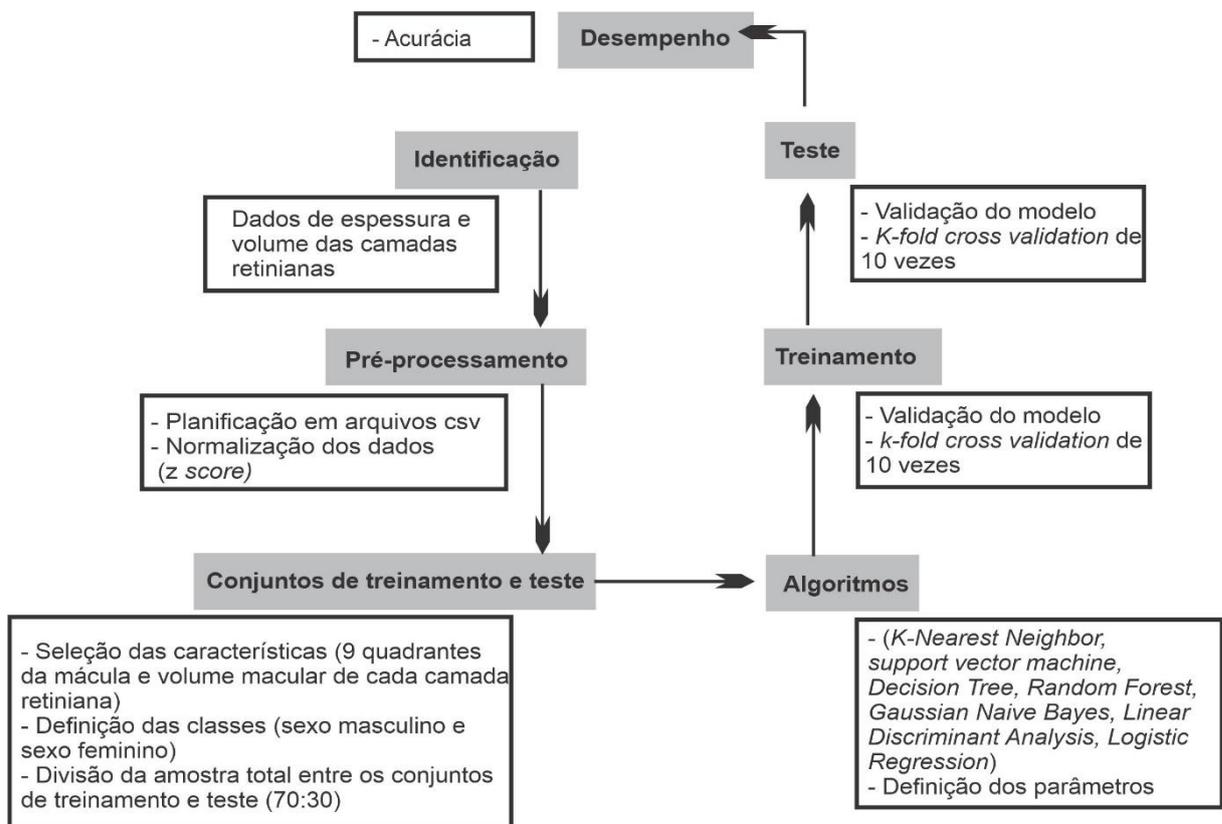


Figura 10. Etapas do aprendizado de máquina do tipo supervisionado.

#### 4.6.2. Pré-processamento dos dados

Os dados de espessura e volume das camadas retinianas foram planificados manualmente e convertidos em arquivos de valores separados por vírgula. A normalização dos dados foi feita no programa *Python* 3.8 com o pacote *sklearn.preprocessing* e a função *StandardScaler* para padronizar as características em unidades de desvio padrão (Equação 1): Onde  $x$  é o valor individual de uma característica específica,  $\mu$  é o valor médio de uma característica específica e  $s$  é o desvio padrão de uma característica específica.

$$z\_score = \frac{(x - \mu)}{s}$$

Equação 1

#### 4.6.3. Definição do conjunto de treinamento e teste

As classes definidas para as análises foram o sexo masculino e sexo feminino, na faixa etária de 20-40 anos. Cada algoritmo utilizou 70% da amostra para treinamento e 30% da amostra para teste por um código próprio desenvolvido, a fim de obter a acurácia de cada classificador. A extração das características foi obtida de cada camada retiniana, da retina total, da retina interna e da retina externa. Utilizamos 10 características na aplicação do algoritmo, sendo a espessura nos 9 setores da mácula e o volume total da mácula. A seleção das melhores características será feita no programa *Python* com a aplicação do algoritmo *SelectKBest* para selecionar as  $k$  características mais importantes com base no *ANOVA F-value*.

#### 4.6.4. Algoritmos de aprendizado de máquina

Os algoritmos de Aprendizado de Máquina utilizados serão *support vector classifier* (SVC), *logistic regression* (LR), *linear discriminant analyses* (LDA), *k- nearest neighbors* (kNN), *decision tree* (DT), *gaussian naive bayes* (GNB) e *random forest* (RF). Os classificadores foram utilizados para classificação dos dados de espessura e volume das camadas retinianas dentro

das classes sexo masculino e sexo feminino, todas as informações dos algoritmos estão descritas na biblioteca *Scikit-learn* (versão 0.21.3).

- I. O kNN é o algoritmo que realiza uma votação majoritária para classificar uma amostra como pertencente à uma classe, levando em consideração a composição dos vizinhos mais próximos à essa amostra. Será aplicado usando a função *sklearn.neighbors.KNeighborsClassifier*, o valor de k (os vizinhos mais próximos) variando entre 5 e 11, será encontrado utilizando a distância de *Minkowski*, “cv” igual a 5 e a função *GridSearchCV* (realiza várias combinações sistemáticas dos parâmetros do algoritmo) será usada para encontrar o valor K que retornou a melhor acurácia.
- II. O SVC é um algoritmo que segmenta o conjunto de dados em subconjuntos de amostras semelhantes utilizando uma linha linear (hiperplano) que separa os subconjuntos com uma margem máxima. O algoritmo será aplicado usando a função *sklearn.svm.SVC*, a função *Kernel Radial Basis Function* (RBF) com os parâmetros *gamma* e C iguais a “auto” e 1, respectivamente. O parâmetro de custo “C” é a penalização para as classificações incorretas e o parâmetro *gamma* estabelece pesos para a distância das amostras mais próximas ou distantes da margem de separação. A função RBF transforma conjuntos de dados não linearmente separáveis em conjuntos linearmente separáveis pelo aumento do espaço da dimensão do domínio, transformando-o em um espaço de alta dimensão.
- III. LR é um algoritmo de aprendizado de máquina utilizado para prever a probabilidade de uma amostra pertencer a determinada classe utilizando uma função sigmóide que separe o conjunto de dados, com base em uma ou mais características que podem ser medidas sobre o dado. Será aplicado usando a função *sklearn.linear\_model.LogisticRegression*, e os parâmetros: *penalty* (especifica a norma

usada para a penalização) igual a L1, *solver* (solucionador) igual a “liblinear” e C (inverso da força de regularização) igual a 1.

- IV. LDA é o algoritmo que constrói uma regra de classificação que separa o conjunto de dados em classes distintas com menor grau de intersecção, cada classe deve ter uma densidade de distribuição gaussiana que as discrimina, porém, com uma mesma matriz de covariância. Será aplicado utilizando a função *sklearn.discriminant\_analysis.LinearDiscriminantAnalysis*, considerando os parâmetros: *solver* igual a “svd” e *store\_covariance* (calcula a matriz de covariância ponderada dentro da classe quando o solucionador for ‘svd’) igual a “true”.
- V. RF é o algoritmo que constrói várias árvores de decisão e o resultado das decisões das árvores que mais se repetem definem a classe da amostra, para isso são escolhidas de forma aleatória algumas características do conjunto de dados para compor cada nó da árvore. Será aplicado utilizando a função *sklearn.ensemble.RandomForestClassifier*, cujo parâmetro *n\_estimators* (número de árvores construídas) será igual a 50.
- VI. DT é o algoritmo que produz uma árvore com vários caminhos de decisão, consiste em nós e ramos, onde cada nó equivale a uma característica da amostra e cada ramo representa um valor da característica. Será aplicado utilizando a função *sklearn.tree.DecisionTreeClassifier* com o parâmetro *max\_depth* igual a 6, tal parâmetro equivale a profundidade da árvore ou quantos níveis de decisão a árvore possui.
- VII. O GNB é um algoritmo baseado na probabilidade condicional, assumindo que as características são condicionalmente independentes para classificar uma amostra e leva em consideração a distribuição gaussiana dos valores de cada característica para calcular as probabilidades de classificação da amostra. Será aplicado utilizando a função

*sklearn.naive\_bayes.GaussianNB*, sendo o parâmetro *var\_smoothing* (suavização da variância) igual a “1 e-8”.

#### 4.6.5. Treinamento e teste

A validação dos dados e dos modelos foi realizada com a função *ShuffleSplit* e com o auxílio da biblioteca *Scikit-learn* (versão 0.21.3). O método de validação dos dados utilizado foi o *k-fold cross validation* (validação cruzada) com valor de k igual a 10, ou seja, a cada validação os dados são divididos em 10 subconjuntos ou *folds* de tamanhos iguais, sendo 9 *folds* destinados ao treinamento pelo algoritmo e o *fold* restante para teste pelo classificador. A validação cruzada 10-*fold* foi realizada 10 vezes, obtendo-se uma medida de desempenho do algoritmo em cada validação, a cada validação os conjuntos de treinamento e teste são diferentes.

#### 4.6.6. Desempenho

Neste estudo, definiu-se como medida de desempenho do classificador a acurácia de classificação, portanto, ao final do processo de validação cruzada é gerada uma lista de 10 acurácias para cada classificador que serão objeto de comparação com o teste estatístico. A equação 2 é referente a acurácia, onde TP (*true positive*) é um valor positivo verdadeiro, TN (*true negative*) é um valor negativo verdadeiro, ambos correspondem as classificações corretas do algoritmo. FP (*false positive*) é um valor positivo falso e FN (*false negative*) é um valor negativo falso, ambos correspondem as classificações incorretas do algoritmo.

$$Accuracy = \frac{(TP+TN)}{(TP+FP+TN+FN)}$$

Equação 2

#### 4.7 Análise estatística

O teste t de Student foi usado para comparar as medidas estruturais retinianas entre os sexos. Também foi utilizado o teste ANOVA dois critérios nas acurácias das diferentes combinações entre tipos de algoritmos e as camadas retinianas, com o intuito de identificar a melhor combinação entre algoritmo e camada retiniana que classifica os dados de espessura e volume retinianos como masculino ou feminino. O teste *Tukey HSD post-hoc* foi usado nas múltiplas comparações. Todas as comparações estatísticas consideraram o nível de significância de  $< 0,05$ . O programa GraphPad Prism 9.0.2 foi utilizado para realizar todas as análises estatísticas e o programa Python 3.8 foi utilizado para realizar todas as análises de aprendizado de máquina com os algoritmos.

## 5. RESULTADOS

Foram analisados 140 olhos de 70 participantes, foram excluídos 6 participantes por apresentarem alterações na retina ou no nervo óptico. Foram escolhidos aleatoriamente um olho (esquerdo ou direito) de cada participante para todas as análises. Foram analisados dados da retina de 26 ( $26,19 \pm 4,96$  anos) sujeitos do sexo masculino e 38 ( $26,05 \pm 4,68$  anos) sujeitos do sexo feminino. Os resultados das análises estatísticas com o teste T para amostras independentes (considerando o nível de significância de  $< 0,05$ ) sobre os dados de espessura e volume das camadas retinianas com a finalidade de identificar o dimorfismo sexual na retina humana estão apresentados na tabela 2, seguido dos valores normativos de espessura e volume para as camadas retinianas de adultos pertencentes a faixa etária de 20 a 40 anos do sexo masculino e do sexo feminino. Posteriormente são apresentados os resultados das classificações de aprendizado de máquina e as respectivas análises com os testes estatísticos.

As comparações das medidas retinianas entre os grupos masculino e feminino mostraram diferenças significativas para as medidas obtidas das camadas mais internas da retina (ver tabela 2 para médias e valores de p). A retina total, a retina interna, a CFNR, a CCG, a CPI e a CNI apresentaram médias maculares de espessura e volume maiores ( $p < 0,05$ ) para o sexo masculino em relação as medidas obtidas do sexo feminino (incluindo as médias da fóvea, do círculo interno e do círculo externo). No entanto, dentro da CPI apenas o círculo externo (homem/espessura =  $31,68 \pm 2,08$ ;  $p=0,06$ ) não apresentou medida maior significativa para o sexo masculino comparado ao sexo feminino. As análises não confirmaram as diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) entre os sexos para as camadas mais externas da retina como a CPE, a CNE, o EPR e a retina externa (reunião dos segmentos dos fotorreceptores e EPR).

Tabela 2. Resultados das comparações estatísticas com o teste T para amostras independentes entre os sexos e dos valores normativos médios de espessura ( $\mu\text{m}$ ) e volume ( $\text{mm}^3$ ) das

diferentes camadas da retina para indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino pertencentes a faixa etária de 20 a 40 anos.

<b>CAMADA RETINIANA</b>	<b>MÉDIA</b>	<b>HOMEM (N=26)</b>	<b>MULHER (N=38)</b>	<b>P- VALOR</b>
<b>Retina Total</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	322,88 $\pm$ 11,25	309,93 $\pm$ 12,45	<0,0001*
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	8,97 $\pm$ 0,33	8,65 $\pm$ 0,37	0,0007*
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	273,52 $\pm$ 16,60	255,51 $\pm$ 19,85	0,0003*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	348,5 $\pm$ 12,17	333 $\pm$ 15,27	<0,0001*
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	309,6 $\pm$ 12,59	300,46 $\pm$ 12,42	0,006*
<b>Retina interna</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	240,07 $\pm$ 10,42	227,92 $\pm$ 12,34	0,0001*
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	6,69 $\pm$ 0,31	6,4 $\pm$ 0,35	0,001*
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	179,96 $\pm$ 15,74	163,76 $\pm$ 20,78	0,001*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	264,93 $\pm$ 11,65	250,37 $\pm$ 14,7	<0,0001*
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	230,23 $\pm$ 11,88	221,51 $\pm$ 13,02	0,008*
<b>CFNR</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	27,77 $\pm$ 2,11	25,55 $\pm$ 2,21	0,0001*
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	0,94 $\pm$ 0,08	0,87 $\pm$ 0,09	0,003*
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	12,08 $\pm$ 1,52	10,33 $\pm$ 2,18	0,0007*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	22,25 $\pm$ 1,64	20,13 $\pm$ 1,52	<0,0001*
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	37,22 $\pm$ 3,57	34,77 $\pm$ 3,86	0,01*
<b>CCG</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	43,19 $\pm$ 2,23	40,25 $\pm$ 3,47	0,0001*
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	1,18 $\pm$ 0,07	1,12 $\pm$ 0,09	0,003*
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	15,29 $\pm$ 2,65	12,24 $\pm$ 3,54	0,0004*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	54,09 $\pm$ 3,0	50,03 $\pm$ 5,18	0,0002*
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	39,27 $\pm$ 2,86	37,47 $\pm$ 3,48	0,03*
<b>CPI</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	36,01 $\pm$ 1,6	33,91 $\pm$ 2,66	0,0002*
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	0,96 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,07	0,009*
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	21,35 $\pm$ 2,63	18,71 $\pm$ 3,03	0,0006*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	44 $\pm$ 2,19	41,14 $\pm$ 3,75	0,0003*
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	31,68 $\pm$ 2,08	30,49 $\pm$ 2,65	0,06

<b>CNI</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	35,56 $\pm$ 2,15	33,17 $\pm$ 2,31	<0,0001*
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	1,01 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,06	0,001*
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	17,31 $\pm$ 4,0	13,24 $\pm$ 4,28	0,0003*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	40,53 $\pm$ 2,98	37,47 $\pm$ 3,25	0,0003*
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	35,16 $\pm$ 1,69	33,85 $\pm$ 2,33	0,02*
<b>CPE</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	29,05 $\pm$ 2,63	28,92 $\pm$ 3,83	0,88
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	0,81 $\pm$ 0,06	0,8 $\pm$ 0,1	0,83
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	22,48 $\pm$ 5,17	21,78 $\pm$ 5,67	0,61
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	31,98 $\pm$ 3,55	32,13 $\pm$ 5,16	0,9
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	27,76 $\pm$ 1,88	27,49 $\pm$ 3,15	0,66
<b>CNE</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	68,67 $\pm$ 8,27	66,41 $\pm$ 6,47	0,23
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	1,78 $\pm$ 0,22	1,73 $\pm$ 0,17	0,27
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	92,81 $\pm$ 9,09	89,63 $\pm$ 10,78	0,22
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	72,09 $\pm$ 9,38	69,5 $\pm$ 7,71	0,23
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	59,21 $\pm$ 7,53	57,52 $\pm$ 5,63	0,31
<b>EPR</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	15,07 $\pm$ 0,99	14,61 $\pm$ 1,15	0,1
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	0,4 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,03	0,08
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	18,1 $\pm$ 1,64	17,5 $\pm$ 1,86	0,19
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	15,64 $\pm$ 1,15	15,17 $\pm$ 1,29	0,14
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	13,75 $\pm$ 1,06	13,33 $\pm$ 1,12	0,14
<b>Retina externa</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	82,87 $\pm$ 2,23	81,68 $\pm$ 2,42	0,05
	Volume ( $\text{mm}^3$ )	2,28 $\pm$ 0,06	2,25 $\pm$ 0,06	0,05
<b>Fóvea</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	93,77 $\pm$ 3,52	91,68 $\pm$ 4,17	0,04*
<b>Círculo Interno</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	83,62 $\pm$ 2,33	82,64 $\pm$ 2,8	0,15
<b>Círculo Externo</b>	Espessura ( $\mu\text{m}$ )	79,4 $\pm$ 2,35	78,21 $\pm$ 2,17	0,04*

\*Valores estatisticamente significativos (<0,05) com o teste T para amostras independentes.

CFNR: camada de fibras nervosas retinianas. CCG: camada de células ganglionares. CPI: camada plexiforme interna. CNI: camada nuclear interna. CPE: camada plexiforme externa. CNE: camada nuclear externa. EPR: epitélio pigmentar retiniano. Retina externa: segmentos dos fotorreceptores + EPR. Retina interna: reunião das camadas CFNR+CCG+CPI+CNI+CPE+CNE. Retina total: retina interna + retina externa.

Os resultados das análises estatísticas com o teste T para amostras independentes sobre as medidas de espessura ( $\mu\text{m}$ ) das 9 regiões da mácula definidas pelo ETDRS estão apresentados no Gráfico 1. Observa-se que todas as 9 regiões da mácula na retina total apresentam valores de espessura maiores no sexo masculino quando comparados ao sexo feminino. Quando se analisa as camadas mais internas da retina como a CFNR, a CCG, a CPI, e a CNI é possível identificar que em todas essas camadas as 4 regiões do círculo interno e a fóvea são mais espessas no sexo masculino quando comparadas ao sexo feminino. Já a CNE e o EPR apresentam apenas a região temporal interna da mácula mais espessa no sexo masculino em comparação ao sexo feminino. Por outro lado, a CPE é a única camada que não apresenta região macular mais espessa no sexo masculino em relação ao sexo feminino.

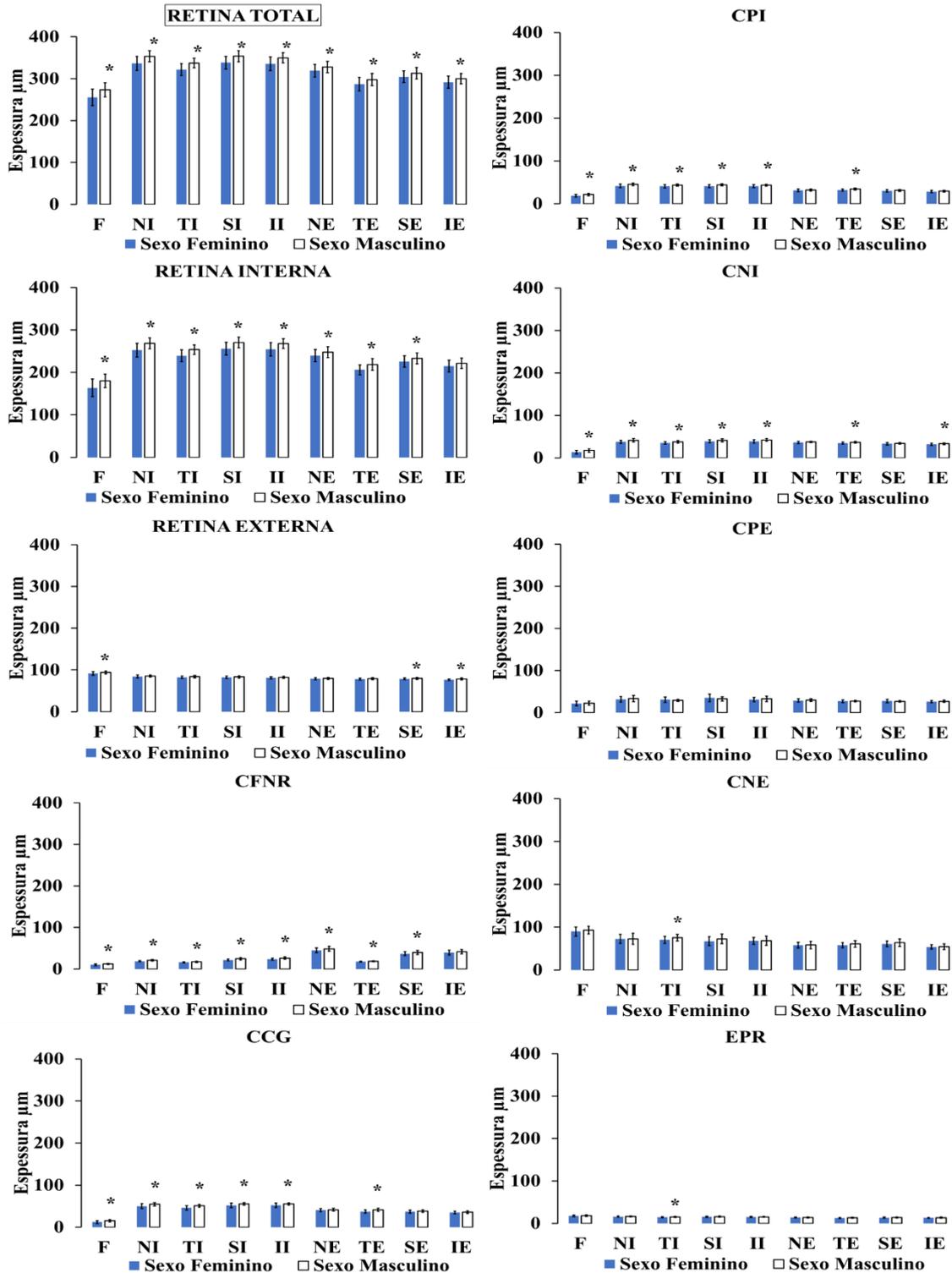


Gráfico 1. Comparações entre os sexos para as medidas maculares de espessura ( $\mu\text{m}$ ) e volume ( $\text{mm}^3$ ) das camadas retinianas considerando as 9 regiões da mácula definidas pelo ETDRS. Retina total: reunião de todas as camadas da retina. Retina interna: reunião das camadas CFNR, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE. Retina externa: reunião dos segmentos dos fotorreceptores e EPR. \*valores estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) com o teste T para amostras independentes.

Posteriormente aos resultados de dimorfismo sexual analisados com o teste T e a apresentação dos dados normativos para as camadas da retina, segue-se aos resultados obtidos nas análises de dimorfismo sexual com os algoritmos de aprendizado de máquina no programa Python. Nesta etapa, foram obtidos no total 70 valores de acurácia referentes as dez segmentações da retina para os sete classificadores utilizados nos processos de construção dos modelos de aprendizado de máquina, ou seja, um valor médio de acurácia para cada classificador em cada segmentação da retina. O valor de acurácia é considerado a medida de desempenho obtida ao final do processo de classificação de cada algoritmo das medidas de espessura e volume das camadas retinianas como pertencentes a classe do sexo masculino ou a classe do sexo feminino.

O Gráfico 2 mostra a comparação das acurácias médias dos classificadores para cada camada retiniana. As acurácias médias de classificação obtidas com todos os sete classificadores foram superiores a 60% nas camadas mais internas da retina (retina total, retina interna, CFNR e CNI). As acurácias médias de classificação **superiores a 70%** foram observadas para a **retina total** (acurácia kNN =  $70,5\% \pm 10,83$ ; acurácia RF =  $71,5\% \pm 5,94$ ), **retina interna** (acurácia RF =  $76,5\% \pm 10,26$ ; acurácia DT =  $72\% \pm 9,54$ ), **CFNR** (acurácia SVC =  $72,5\% \pm 10,55$ ; acurácia LDA =  $79\% \pm 6,25$ ; acurácia LR =  $78,5 \pm 7,09$ ) e **CNI** (acurácia SVC =  $70\% \pm 6,32$ ; acurácia LDA =  $72,5\% \pm 10,06$ ). Os algoritmos apresentaram desempenhos médios de classificação iguais a 50% apenas nas camadas mais externas da retina (retina externa, CPE, CNE e EPR).

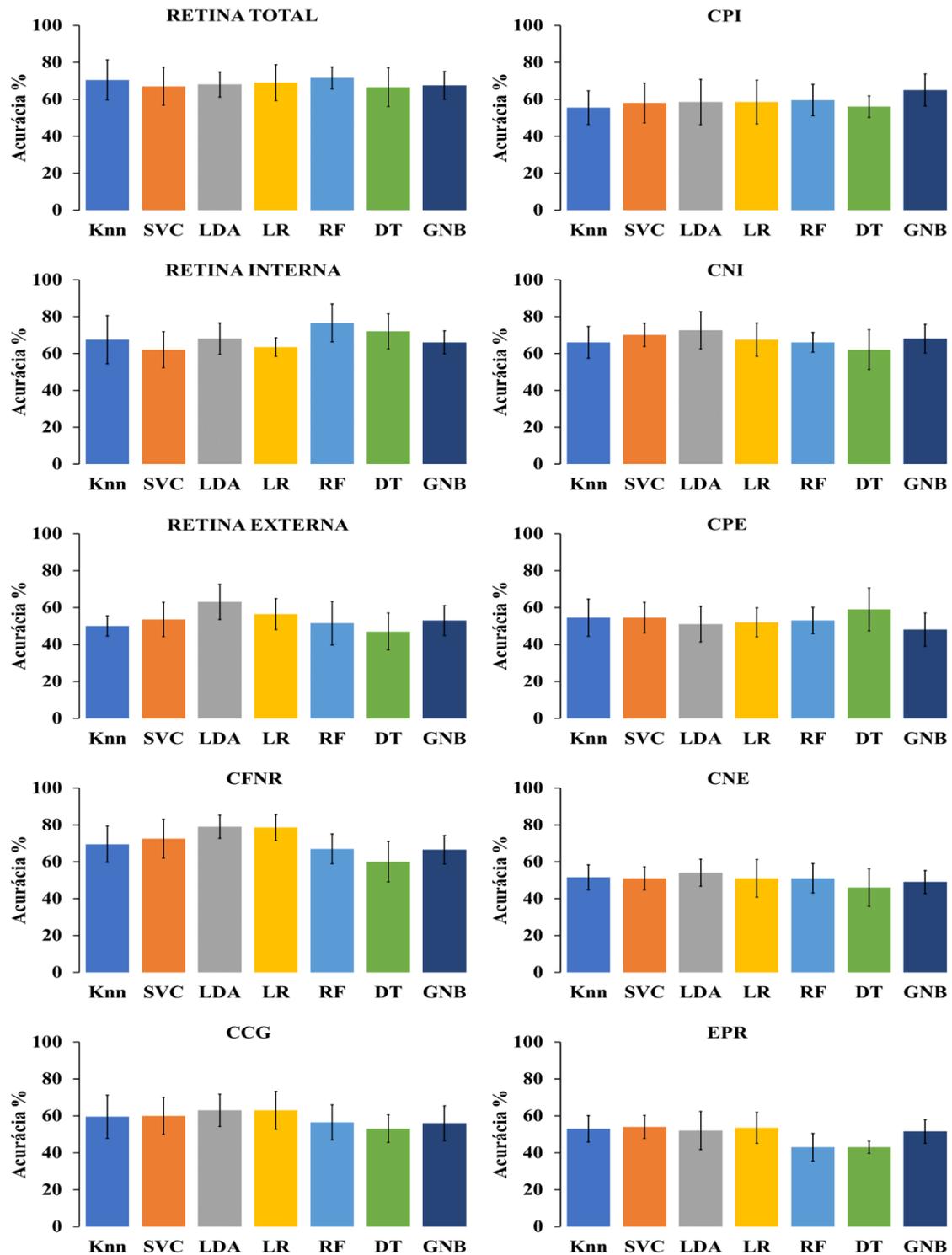


Gráfico 2. Gráfico dos valores médios de acurácia resultante das classificações com os algoritmos: SVM - support vector machine, LR - logistic regression, LDA - linear discriminant analyses, kNN - k- nearest neighbors, DT - decision tree, GNB - gaussian naive bayes e RF - random forest em cada subdivisão da retina.

O teste ANOVA dois critérios foi realizado com a presença de duas variáveis independentes (tipo de classificador e camada retiniana) nas acurácias de classificação dos algoritmos de aprendizado de máquina nas medidas (espessura e volume) retinianas obtidas de participantes do sexo masculino e do sexo feminino, considerando o nível de significância de  $< 0,05$  para todos os fatores (classificadores, camadas retinianas e interações). O efeito principal do fator tipo de classificador resultou em uma razão F de  $F(6, 630) = 4,527$ ,  $p = 0,0002$ . As comparações múltiplas com o teste de Tukey entre os classificadores mostrou que havia diferenças significativas entre as acurácias dos classificadores para a CFNR (Tabela 3), sendo os algoritmos LDA e LR com acurácias significativamente maiores do que o algoritmo DT (acurácia LDA =  $79\% \pm 6,6$ ; acurácia LR =  $78,5\% \pm 7,5$ ; acurácia de DT =  $67\% \pm 8,6$ ).

Tabela 3. Resultados das comparações múltiplas entre os algoritmos para a mesma camada retiniana com o teste ANOVA 2 critérios e *post-hoc* de Tukey, considerando o nível de significância de  $< 0,05$ .

<i>RT</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR	<i>CNI</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR
SVC		--	--	--	--	--	--	SVC		--	--	--	--	--	--
LDA			--	--	--	--	--	LDA			--	--	--	--	--
RF				--	--	--	--	RF				--	--	--	--
DT					--	--	--	DT					--	--	--
GNB						--	--	GNB						--	--
kNN							--	kNN							--
LR								LR							
<i>RI</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR	<i>CPE</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR
SVC		--	--	--	--	--	--	SVC		--	--	--	--	--	--
LDA			--	--	--	--	--	LDA			--	--	--	--	--
RF				--	--	--	--	RF				--	--	--	--
DT					--	--	--	DT					--	--	--
GNB						--	--	GNB						--	--
kNN							--	kNN							--
LR								LR							
<i>CFNR</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR	<i>CNE</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR
SVC		--	--	--	--	--	--	SVC		--	--	--	--	--	--
LDA			--	$< 0,05$	--	--	--	LDA			--	--	--	--	--
RF				--	--	--	--	RF				--	--	--	--
DT					--	--	$< 0,05$	DT					--	--	--
GNB						--	--	GNB						--	--
kNN							--	kNN							--
LR								LR							

<i>CCG</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR	<i>EPR</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR
<b>SVC</b>		--	--	--	--	--	--	<b>SVC</b>		--	--	--	--	--	--
<b>LDA</b>			--	--	--	--	--	<b>LDA</b>			--	--	--	--	--
<b>RF</b>				--	--	--	--	<b>RF</b>				--	--	--	--
<b>DT</b>					--	--	--	<b>DT</b>					--	--	--
<b>GNB</b>						--	--	<b>GNB</b>						--	--
<b>kNN</b>							--	<b>kNN</b>							--
<b>LR</b>								<b>LR</b>							
<i>CPI</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR	<i>RE</i>	SVC	LDA	RF	DT	GNB	kNN	LR
<b>SVC</b>		--	--	--	--	--	--	<b>SVC</b>		--	--	--	--	--	--
<b>LDA</b>			--	--	--	--	--	<b>LDA</b>			--	--	--	--	--
<b>RF</b>				--	--	--	--	<b>RF</b>				--	--	--	--
<b>DT</b>					--	--	--	<b>DT</b>					--	--	--
<b>GNB</b>						--	--	<b>GNB</b>						--	--
<b>kNN</b>							--	<b>kNN</b>							--
<b>LR</b>								<b>LR</b>							

RT: retina total; RE: retina externa; RI: retina interna; EPR: epitélio pigmentar retiniano; CNE: camada nuclear externa; CPE: camada plexiforme externa; CNI: camada nuclear interna; CPI: camada plexiforme interna; CCG: camada de células ganglionares; CFNR: camada de fibras nervosas retinianas; kNN: *k-nearest-neighbor*; SVC: *support vector classifier*; LR: *logistic regression*; LDA: *linear discriminant analysis*; RF: *random forest*; DT: *decision tree*; GNB: *gaussian naïve Bayes*.

O principal efeito para a camada retiniana produziu uma razão F de  $F(9, 630) = 51,64$  e  $p < 0,0001$ . Os algoritmos SVC, LDA e LR produziram alta acurácia ( $> 0,70$ ) quando os dados de espessura e volume da retina vieram da CFNR, os resultados foram significativamente superiores à maioria das outras acurácias calculadas a partir da classificação usando dados das outras camadas retinianas ( $p < 0,05$ ). KNN, RF e DT tiveram melhor desempenho principalmente para classificar corretamente os dados da retina total do que a maioria das outras camadas. O efeito de interação também foi significativo,  $F(54, 630) = 1,741$ ,  $p = 0,0012$ . A tabela 4 mostra os resultados das comparações múltiplas com o ANOVA dois critérios entre as camadas da retina para o mesmo classificador.



kNN	RT	RI	CFNR	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	EPR	RE
EPR										--
RE										
RF	RT	RI	CFNR	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	EPR	RE
RT		--	--	--	--	--	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01
RI			--	< 0,01	--	--	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
CFNR				--	--	--	--	--	< 0,01	--
CCG					--	--	--	--	--	--
CPI						--	--	--	--	--
CNI							--	--	< 0,01	--
CPE								--	--	--
CNE									--	--
EPR										--
RE										
DT	RT	RI	CFNR	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	EPR	RE
RT		--	--	--	--	--	--	< 0,01	< 0,01	< 0,01
RI			--	< 0,05	--	--	--	< 0,01	< 0,01	< 0,01
CFNR				--	--	--	--	--	--	--
CCG					--	--	--	--	--	--
CPI						--	--	--	--	--
CNI							--	--	< 0,05	--
CPE								--	--	--
CNE									--	--
EPR										--
RE										

RT: retina total; RE: retina externa; RI: retina interna; EPR: epitélio pigmentar retiniano; CNE: camada nuclear externa; CPE: camada plexiforme externa; CNI: camada nuclear interna; CPI: camada plexiforme interna; CCG: camada de células ganglionares; CFNR: camada de fibras nervosas retinianas; kNN: k-nearest-neighbor; SVC: support vector classifier; LR: logistic regression; LDA: linear discriminant analysis; RF: random forest; DT: decision tree; GNB: gaussian naïve Bayes.

## 5. DISCUSSÃO

A presente dissertação apresentou como resultados principais que (i) houve diferença significativa entre a espessura de homens e mulheres nas camadas retinianas internas (CFNR, CGL, CPI, CNI), na retina interna e na retina total; (ii) que a espessura das camadas da retina interna permite que algoritmos de aprendizado de máquina tenham maior acurácia para separar dados dos diferentes sexos; (iii) e que há pouca diferença significativa entre as acurácias dos algoritmos de aprendizado de máquina em classificar os dados dos diferentes sexos.

Um problema que foi abordado com o OCT é a existência de dimorfismo sexual da retina em humanos (Wong et al., 2005; Ooto et al., 2010; Adhi et al., 2012; Çubuk et al., 2018; Kelty et al., 2008; Song et al., 2010). As primeiras descobertas sobre o dimorfismo sexual da retina mostraram que indivíduos do sexo masculino têm espessura total da retina maior do que indivíduos do sexo feminino. Considerando as camadas da retina, o debate ainda está aberto, porque alguns estudos (Nieves-Moreno et al., 2018; Won et al., 2016; Ooto et al., 2011; Palazon-Cabanes et al., 2020) observaram que algumas camadas da retina (CCG, CPI, CNI, CNE) são mais espessas em homens do que mulheres. Em relação as CFNR, os resultados divergem bastante entre os estudos, apresentando-se mais espessas nos homens (Won et al., 2016), nas mulheres (Ooto et al., 2011) ou sem diferenças significativas entre os sexos (Nieves-Moreno et al., 2018; Palazon-Cabanes et al., 2020; Invernizzi et al., 2018). Outras investigações encontraram nenhuma ou poucas diferenças relacionadas ao sexo (Grover et al., 2009; Sull et al., 2010; Appukuttan et al., 2014). O presente estudo encontrou camadas retinianas internas mais espessas em participantes do sexo masculino do que no feminino.

Os hormônios sexuais podem exercer seus efeitos no tecido ocular em virtude da presença de receptores para estrógeno  $\alpha$  e  $\beta$ , receptores andrógenos e receptores de progesterona

que já foram identificados na glândula lacrimal, córnea, células do epitélio pigmentar retiniano, glândula Meibomiana, conjuntiva bulbar, camada de células ganglionares, retina, íris, cristalino (Ogueta et al., 1999; Rocha et al., 2000; Wickham et al., 2000; Munaut et a., 2001; Gupta et al., 2005). No entanto, os efeitos de cada hormônio no desenvolvimento das estruturas retinianas ainda são pouco conhecidos. Alguns estudos sugerem que o uso suplementar de estrógeno e progesterona, presentes em contraceptivos orais, promovem a diminuição da espessura e do volume macular em pessoas do sexo feminino quando comparadas a pessoas do sexo feminino que não fazem suplementação hormonal (Shaaban & Badran, 2019; Madendag et al., 2017; Mouamen et al., 2019). Por outro lado, o estudo desenvolvido por Alpogan et al. (2021) observou que pessoas transgêneros femininos para masculinos que fazem o uso suprafisiológico de testosterona apresentam a espessura da mácula semelhante à de indivíduos do sexo masculino, além de uma espessura significativamente maior quando comparadas a pessoas do sexo feminino sem o uso suplementar de testosterona.

As médias de espessuras maiores no sexo masculino em relação ao sexo feminino, utilizando o equipamento *Spectralis HRA+OCT* que opera na tecnologia SDOCT com um grupo de 64 pessoas, foram observadas para a retina total, a retina interna, a CFNR, a CCG, a CPI e a CNI. Tais resultados também foram apresentados por outros estudos (Nieves-Moreno et al., 2018; Ooto et al., 2011; Palazon-Cabanes et al., 2020) realizados com equipamentos que operam na tecnologia SDOCT e com número médio de participantes de 285 pessoas, com exceção da espessura da CFNR que se apresenta divergente entre os estudos. A presente dissertação não encontrou diferenças significativas entre os sexos em relação a espessura da retina externa ( $p = 0,05$ ) e da CNE ( $p = 0,23$ ), ao contrário dos estudos anteriores que encontraram tais camadas mais espessas no sexo masculino, supõem-se que o maior número de participantes das pesquisas pode ter contribuído para a observação desse fato.

O resultado sobre o dimorfismo sexual nas regiões maculares das camadas da retina observados nesta pesquisa encontrou a fóvea, o círculo interno e o círculo externo das camadas mais interna da retina (retina interna, CFNR, CCG, CPI e CNI) mais espessas no sexo masculino em relação ao sexo feminino. O estudo desenvolvido por Won et al. (2016) com um grupo de 50 pessoas e com o equipamento *Spectralis* que opera na tecnologia SDOCT, também encontrou todas as três regiões circulares da mácula da retina interna, da CFNR, da CCG e da CPI mais espessas em pessoas do sexo masculino quando comparados a pessoas do sexo feminino.

Nenhum estudo anterior usou diferentes algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado para classificar o sexo do participante com base na espessura da retina. No presente estudo, descobrimos que as características extraídas das camadas retinianas internas foram melhores do que as características extraídas das camadas retinianas externas para algoritmos de aprendizado de máquina classificarem corretamente o sexo dos participantes. Embora tenhamos usado algoritmos de aprendizado de máquina que trabalharam usando diferentes operações lógicas para classificar o banco de dados, encontramos acurácias semelhantes para a maioria das comparações múltiplas, exceto quando usamos as informações de espessura CFNR que resultaram em diferenças significativas nas acurácias obtidas dos algoritmos LR, LDA e SVC. Em geral, interpretamos que a influência do local de onde na retina (retina interna ou externa) foi extraída a característica é mais importante do que o algoritmo usado para classificar o sexo do participante do banco de dados.

Comparações da espessura retiniana entre indivíduos saudáveis e pacientes sem considerar as diferenças de sexo podem levar ao diagnóstico incorreto de doenças retinianas, especialmente quando a doença ocorre na retina interna, onde encontramos as maiores diferenças entre os dois sexos. É urgente considerar as diferenças de sexo na avaliação da espessura da retina. A incidência de distúrbios oculares como o glaucoma, buraco macular,

retinopatia diabética e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) nos sexos masculino e feminino podem estar associadas às flutuações nas concentrações dos hormônios sexuais que ocorrem ao longo da idade, principalmente após os 50 anos de idade (Cascio et al., 2015; Nuzzi et al., 2018). Segundo Zetterberg (2016), o estrógeno teria propriedades antioxidantes e atuaria protegendo as células ao modular a transcrição de genes antioxidantes e ao eliminar as espécies reativas de oxigênio. Pesquisas apontam uma prevalência no desenvolvimento de glaucoma do tipo ângulo fechado em pessoas do sexo feminino acima dos 40 anos comparado a pessoas de mesma idade do sexo masculino (Quigley & Broman, 2006; Casson et al., 2009). Por outro lado, quando se avalia o glaucoma do tipo ângulo aberto, este tende a ser mais prevalente no sexo masculino (Rudnicka et al., 2006; Budenz et al., 2013; Tham et al., 2014) e a sua incidência seria semelhante para ambos os sexos entre os 50 a 55 anos (Khachatryan et al., 2019), o que pode estar relacionado com níveis mais baixos de estrógeno após a menopausa nas mulheres. Além disso, o buraco macular, caracterizado por perda gradual da retina neurosensorial na fóvea e/ou perifóvea, tem maior incidência em mulheres após os 65 anos do que em homens de mesma idade (Evans et al., 1998). Observação corroborada por McCannel et al. (2009), na qual a proporção mulher-homem para buracos maculares foi 3,3: 1 após os 45 anos. Ali et al. (2017) relata ainda que o sexo está intimamente associado ao desenvolvimento de buraco macular e que após os 40 anos a sua incidência seria maior para o sexo feminino comparado ao sexo masculino. Wong et al. (2008) observaram que a retinopatia diabética tende a ser mais prevalente no sexo feminino. Por outro lado, quando se considera o diabetes mellitus tipo 1, a retinopatia diabética pode ser mais prevalente no sexo masculino (Bodansky et al., 1982). O estudo realizado por Kajiwara et al. (2014) observou que a retinopatia diabética em decorrência do diabetes mellitus tipo 2 tende a ser mais prevalente no sexo feminino quando comparadas a indivíduos do sexo masculino e indivíduos do sexo feminino tendem a apresentar maior risco de desenvolver retinopatia diabética. Alguns estudos apontam evidências na prevalência do

desenvolvimento de degeneração macular relacionada à idade (DMRI), tardia ou precoce, em relação ao sexo dos indivíduos, no entanto esses dados são inconclusivos. O desenvolvimento da DMRI tardia, por exemplo, é ligeiramente maior em mulheres após os 50 anos comparadas a homens de mesma idade (Rudnicka et al., 2012; Owen et al. 2012). Outra evidência importante é a do estudo desenvolvido por Vingerling et al. (1995) que observou que mulheres com menopausa precoce induzida tinham maior risco de desenvolver DMRI se comparado às mulheres que entraram na menopausa de forma espontânea após os 45 anos. No entanto, outros estudos não encontram relação significativa entre o sexo e a prevalência de DMRI após os 50 anos (Smith et al., 2001; Chakravarthy et al., 2010; Wong et al., 2014).

Os valores comparativos de espessura retiniana apresentados neste estudo são de 26 homens e 38 mulheres pertencentes à faixa etária de 20 a 40 anos, comparativamente, esses dados (retina total:  $322,88 \pm 11,25$  homem;  $309,93 \pm 12,45$  mulher;  $p < 0,0001$ ) são maiores em relação aos valores apresentados por outros estudos com populações diferentes, mas que também estimaram os valores normativos por sexo. Tais diferenças podem ser explicadas pelo fator idade, pois se sabe que a retina sofre perdas neuronais progressivas ao longo da idade (Alamouti, & Funk, 2003; Chen et al., 2018). O estudo de Palazon-Cabanes et al. (2020), por exemplo, apresentou os valores normativos de 150 homens e de 150 mulheres pertencentes a faixa etária de 18 a 84 anos para a retina total ( $296,2 \pm 13$  homens;  $291,9 \pm 11,4$  mulheres;  $p = 0,01$ ), assim como Adhi et al., (2012) realizou o estudo em um grupo de 132 homens e 88 mulheres pertencentes a faixa etária de 16 a 80 anos ( $266 \pm 14,2$  homens;  $258,21 \pm 10,03$  mulheres;  $p < 0,0001$ ).

O uso clínico do algoritmo de aprendizado de máquina para classificar a espessura da retina em masculina ou feminina pode auxiliar no diagnóstico de diferentes doenças retinianas que podem ser influenciadas pelo sexo. Investigações futuras considerando outras

informações como outras faixas etárias e concentrações hormonais no sangue podem melhorar a compreensão das diferenças relacionadas ao sexo na espessura da retina.

## **6. CONCLUSÃO**

No presente estudo foi observada a existências de dimorfismo sexual nas medidas de espessura e volume das camadas retinianas. Além disso, foi comparada a acurácia dos algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado em classificar as diferentes camadas retinianas quanto ao sexo de adultos saudáveis de visão normal pertencentes a faixa etária de 20 a 40 anos e foi encontrado que as maiores acurácias foram alcançadas quando usando as características extraídas das medidas da retina total e da retina interna. Não houve muito efeito do tipo de classificador sobre a eficácia das classificações.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÀMOFF, Michael D.; GARVIN, Mona K.; SONKA, Milan. Retinal imaging and image analysis. **IEEE reviews in biomedical engineering**, v. 3, p. 169-208, 2010.

ADHI, Mehreen et al. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e37638, 2012.

ALAMOUTI, B.; FUNK, J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. **British journal of ophthalmology**, v. 87, n. 7, p. 899-901, 2003.

ALI, Ferhina S. et al. Incidence of and risk factors for developing idiopathic macular hole among a diverse group of patients throughout the United States. **JAMA ophthalmology**, v. 135, n. 4, p. 299-305, 2017.

ALPOGAN, Oksan et al. Effects of testosterone on intraocular pressure, thicknesses of retinal nerve fiber layer, ganglion cell complex, macula and on ocular blood flow in female-to-male transgender persons. **International ophthalmology**, v. 41, n. 11, p. 3651-3661, 2021.

ANANTRASIRICHAI, Nantheera et al. SVM-based texture classification in optical coherence tomography. In: **2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging**. IEEE, 2013. p. 1332-1335.

APPUKUTTAN, Bindu et al. Normative spectral domain optical coherence tomography data on macular and retinal nerve fiber layer thickness in Indians. **Indian journal of ophthalmology**, v. 62, n. 3, p. 316, 2014.

BARELLA, Kleyton Arlindo et al. Glaucoma diagnostic accuracy of machine learning classifiers using retinal nerve fiber layer and optic nerve data from SD-OCT. **Journal of ophthalmology**, v. 2013, 2013.

BEAR, Mark; CONNORS, Barry; PARADISO, Michael A. **Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain**. Jones & Bartlett Learning, 2020.

BODANSKY, H. J. et al. Diabetic retinopathy and its relation to type of diabetes: review of a retinal clinic population. **British Journal of Ophthalmology**, v. 66, n. 8, p. 496-499, 1982.

BRANDL, Caroline et al. Retinal layer thicknesses in early age-related macular degeneration: results from the German AugUR study. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 60, n. 5, p. 1581-1594, 2019.

BREIMAN, Leo. Random forests. **Machine learning**, v. 45, n. 1, p. 5-32, 2001.

BUDENZ, Donald L. et al. Prevalence of glaucoma in an urban West African population: the Tema Eye Survey. **JAMA ophthalmology**, v. 131, n. 5, p. 651-658, 2013.

BURGANSKY-ELIASH, Zvia et al. Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: a preliminary study. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 46, n. 11, p. 4147-4152, 2005.

CASCIO, Caterina et al. The estrogenic retina: The potential contribution to healthy aging and age-related neurodegenerative diseases of the retina. **Steroids**, v. 103, p. 31-41, 2015.

CASSON, Robert J. et al. Prevalence and determinants of angle closure in central Sri Lanka: the Kandy Eye Study. **Ophthalmology**, v. 116, n. 8, p. 1444-1449, 2009.

CHAKRAVARTHY, Usha et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. **BMC ophthalmology**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2010.

CHEN, Chau-Yin et al. The relationship between age, axial length and retinal nerve fiber layer thickness in the normal elderly population in Taiwan: The Chiayi eye study in Taiwan. **PloS one**, v. 13, n. 3, p. e0194116, 2018.

CHEN, Teresa C. et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. **Archives of ophthalmology**, v. 123, n. 12, p. 1715-1720, 2005.

COLEMAN, Hanna R. et al. Age-related macular degeneration. **The Lancet**, v. 372, n. 9652, p. 1835-1845, 2008.

CORTES, Corinna; VAPNIK, Vladimir. Support-vector networks. **Machine learning**, v. 20, n. 3, p. 273-297, 1995.

ÇUBUK, Mehmet et al. Effects of age and gender on macular thickness in healthy subjects using spectral optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. **International ophthalmology**, v. 38, n. 1, p. 127-131, 2018.

CUNHA-VAZ, J. G. Pathophysiology of diabetic retinopathy. **British Journal of Ophthalmology**, v. 62, n. 6, p. 351-355, 1978.

DREXLER, Wolfgang et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. **Nature medicine**, v. 7, n. 4, p. 502-507, 2001.

EVANS, J. R. et al. Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. **Eye**, v. 12, n. 2, p. 256-259, 1998.

FECHTNER, Robert D.; WEINREB, Robert N. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. **Survey of ophthalmology**, v. 39, n. 1, p. 23-42, 1994.

FERCHER, Adolf F. et al. Optical coherence tomography-principles and applications. **Reports on progress in physics**, v. 66, n. 2, p. 239, 2003.

FERCHER, Adolph F. et al. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. **Optics communications**, v. 117, n. 1-2, p. 43-48, 1995.

FERGUSON, R. Daniel et al. Tracking optical coherence tomography. **Optics letters**, v. 29, n. 18, p. 2139-2141, 2004.

FRACCARO, Paolo et al. Combining macula clinical signs and patient characteristics for age-related macular degeneration diagnosis: a machine learning approach. **BMC ophthalmology**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2015.

GARDNER, Thomas W. et al. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. **Survey of ophthalmology**, v. 47, p. S253-S262, 2002.

GEITZENAUER, Wolfgang; HITZENBERGER, Christoph K.; SCHMIDT-ERFURTH, Ursula M. Retinal optical coherence tomography: past, present and future perspectives. **British Journal of Ophthalmology**, v. 95, n. 2, p. 171-177, 2011.

GROVER, Sandeep et al. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). **American journal of ophthalmology**, v. 148, n. 2, p. 266-271, 2009.

GUPTA, P. D. et al. Sex hormone receptors in the human eye. **Survey of ophthalmology**, v. 50, n. 3, p. 274-284, 2005.

HAMEL, Christian. Retinitis pigmentosa. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 1, n. 1, p. 1-12, 2006.

HEE, Michael R. et al. Optical coherence tomography of macular holes. **Ophthalmology**, v. 102, n. 5, p. 748-756, 1995.

HEARST, Marti A. et al. Support vector machines. **IEEE Intelligent Systems and their applications**, v. 13, n. 4, p. 18-28, 1998.

HITZENBERGER, Christoph K. et al. Three-dimensional imaging of the human retina by high-speed optical coherence tomography. **Optics Express**, v. 11, n. 21, p. 2753-2761, 2003.

HONJO, Megumi et al. Retinal thickness and the structure/function relationship in the eyes of older adults with glaucoma. **PloS one**, v. 10, n. 10, p. e0141293, 2015.

HUANG, David et al. Optical coherence tomography. **science**, v. 254, n. 5035, p. 1178-1181, 1991.

HUSSAIN, Md Akter et al. Classification of healthy and diseased retina using SD-OCT imaging and Random Forest algorithm. **PloS one**, v. 13, n. 6, p. e0198281, 2018.

INVERNIZZI, Alessandro et al. Normative data for retinal-layer thickness maps generated by spectral-domain OCT in a white population. **Ophthalmology Retina**, v. 2, n. 8, p. 808-815. e1, 2018.

IZATT, Joseph A. et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. **Archives of ophthalmology**, v. 112, n. 12, p. 1584-1589, 1994.

JAGER, Rama D.; MIELER, William F.; MILLER, Joan W. Age-related macular degeneration. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p. 2606-2617, 2008.

JANG, Jun Won; LEE, Myung Won; CHO, Kyong Jin. Comparative analysis of mean retinal thickness measured using SD-OCT in normal young or old age and glaucomatous eyes. **International ophthalmology**, v. 38, n. 6, p. 2417-2426, 2018.

JORDAN, Michael I.; MITCHELL, Tom M. **Machine learning: Trends, perspectives, and prospects**. *Science*, v. 349, n. 6245, p. 255-260, 2015.

KAJIWARA, A. et al. Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a clinic-based retrospective longitudinal study. **Diabetes research and clinical practice**, v. 103, n. 3, p. e7-e10, 2014.

KELTY, Patrick J. et al. Macular thickness assessment in healthy eyes based on ethnicity using Stratus OCT optical coherence tomography. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 49, n. 6, p. 2668-2672, 2008.

KHACHATRYAN, Naira et al. Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics (POAAGG) Study: gender and risk of POAG in African Americans. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0218804, 2019.

KIM, Seong Jae; CHO, Kyong Jin; OH, Sejong. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0177726, 2017.

KOLB, Helga; FERNANDEZ, Eduardo; NELSON, Ralph. *Webvision: the organization of the retina and visual system* [Internet]. 1995.

LANGLEY, Pat; SIMON, Herbert A. Applications of machine learning and rule induction. **Communications of the ACM**, v. 38, n. 11, p. 54-64, 1995.

LEUNG, Christopher Kai-shun et al. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 49, n. 11, p. 4893-4897, 2008.

LIAW, Andy et al. Classification and regression by randomForest. **R news**, v. 2, n. 3, p. 18-22, 2002.

LIM, Laurence S. et al. Age-related macular degeneration. **The Lancet**, v. 379, n. 9827, p. 1728-1738, 2012.

LIU, Yu-Ying et al. Computerized macular pathology diagnosis in spectral domain optical coherence tomography scans based on multiscale texture and shape features. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 11, p. 8316-8322, 2011.

MADENDAG, Yusuf et al. The effect of oral contraceptive pills on the macula, the retinal nerve fiber layer, and choroidal thickness. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 23, p. 5657, 2017.

MCCANNELL, Colin A. et al. Population-based incidence of macular holes. **Ophthalmology**, v. 116, n. 7, p. 1366-1369, 2009.

MESCHER, Anthony L. **Junqueira's basic histology: text and atlas**. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

MOUAMEN, M. MOSTAFA et al. Evaluation of the Macula, Retinal Nerve Fiber Layer and Choroid Thickness in Women Using Oral Contraceptive Pills. **The Medical Journal of Cairo University**, v. 87, n. September, p. 4013-4019, 2019.

MUNAUT, Carine et al. Presence of oestrogen receptor type  $\beta$  in human retina. **British journal of Ophthalmology**, v. 85, n. 7, p. 877-882, 2001.

NG, Dorothy SK et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. **Clinical & experimental ophthalmology**, v. 44, n. 4, p. 243-250, 2016.

NG, Andrew Y.; JORDAN, Michael I. On discriminative vs. generative classifiers: A comparison of logistic regression and naive bayes. In: **Advances in neural information processing systems**, p. 841-848, 2002.

NIEVES-MORENO, María et al. Impacts of age and sex on retinal layer thicknesses measured by spectral domain optical coherence tomography with Spectralis. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0194169, 2018.

NOBLE, William S. What is a support vector machine?. **Nature biotechnology**, v. 24, n. 12, p. 1565-1567, 2006.

NUZZI, Raffaele et al. Gonadal hormones and retinal disorders: a review. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 66, 2018.

OGUETA, Sandra B. et al. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 40, n. 9, p. 1906-1911, 1999.

OTO, Sotaro et al. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 12, p. 8769-8779, 2011.

OTO, Sotaro et al. Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 1, p. 465-473, 2010.

OSTIR, Glenn V.; UCHIDA, Tatsuo. Logistic regression: a nontechnical review. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 79, n. 6, p. 565-572, 2000.

OWEN, Christopher G. et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. **British Journal of Ophthalmology**, v. 96, n. 5, p. 752-756, 2012.

PALAZON-CABANES, Ana et al. Normative database for all retinal layer thicknesses using SD-OCT posterior pole algorithm and the effects of age, gender and axial length. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 10, p. 3317, 2020.

PARK, Cheong Hee; PARK, Haesun. A comparison of generalized linear discriminant analysis algorithms. **Pattern Recognition**, v. 41, n. 3, p. 1083-1097, 2008.

PEDREGOSA, Fabian et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. **the Journal of machine Learning research**, v. 12, p. 2825-2830, 2011.

PULIAFITO, Carmen A. et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. **Ophthalmology**, v. 102, n. 2, p. 217-229, 1995.

QUIGLEY, Harry A.; BROMAN, Aimee T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. **British journal of ophthalmology**, v. 90, n. 3, p. 262-267, 2006.

RAIZADA, Rajeev DS; LEE, Yune-Sang. Smoothness without smoothing: why Gaussian naive Bayes is not naive for multi-subject searchlight studies. **PloS one**, v. 8, n. 7, p. e69566, 2013.

ROCHA, Eduardo M. et al. Identification of androgen receptor protein and 5 $\alpha$ -reductase mRNA in human ocular tissues. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 1, p. 76-84, 2000.

RUDNICKA, Alicja R. et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. **Ophthalmology**, v. 119, n. 3, p. 571-580, 2012.

RUDNICKA, Alicja R. et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 47, n. 10, p. 4254-4261, 2006.

SADIGH, Sam et al. Abnormal thickening as well as thinning of the photoreceptor layer in intermediate age-related macular degeneration. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 3, p. 1603-1612, 2013.

SAFI, Hamid et al. Early detection of diabetic retinopathy. **Survey of ophthalmology**, v. 63, n. 5, p. 601-608, 2018.

SCHMIDT-ERFURTH, Ursula et al. Three-dimensional ultrahigh-resolution optical coherence tomography of macular diseases. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 46, n. 9, p. 3393-3402, 2005.

SCHMITT, Joseph M. Optical coherence tomography (OCT): a review. **IEEE Journal of selected topics in quantum electronics**, v. 5, n. 4, p. 1205-1215, 1999.

SHAABAN, Yasmine Maher; BADRAN, Tamer Abdel Fattah. The effect of oral contraceptive pills on the macula, the retinal nerve fiber layer, the ganglion cell layer and the choroidal thickness. **BMC ophthalmology**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2019.

SHALEV-SHWARTZ, Shai; BEN-DAVID, Shai. **Understanding machine learning: From theory to algorithms**. Cambridge university press, 2014.

SMITH, Wayne et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. **Ophthalmology**, v. 108, n. 4, p. 697-704, 2001.

SOHN, Elliott H. et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 19, p. E2655-E2664, 2016.

SOMMERS, Ignatius G. **Histology and Histopathology of the Eye and its Adnexa**. Butterworth-Heinemann, 2013.

SONG, Won Kyung et al. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain–optical coherence tomography study. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 8, p. 3913-3918, 2010.

STAURENGHI, Giovanni et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN• OCT consensus. **Ophthalmology**, v. 121, n. 8, p. 1572-1578, 2014.

STOLTZFUS, Jill C. Logistic regression: a brief primer. **Academic Emergency Medicine**, v. 18, n. 10, p. 1099-1104, 2011.

SULL, Alan C. et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 30, n. 2, p. 235, 2010.

SWANSON, Eric A. et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. **Optics letters**, v. 18, n. 21, p. 1864-1866, 1993.

TEKIN, Merve Inanc et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with age-related macular degeneration and its correlation with retinal layer thicknesses. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 59, n. 7, p. 2833-2840, 2018.

THAM, Yih-Chung et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmology**, v. 121, n. 11, p. 2081-2090, 2014.

THARWAT, Alaa. Linear vs. quadratic discriminant analysis classifier: a tutorial. **International Journal of Applied Pattern Recognition**, v. 3, n. 2, p. 145-180, 2016.

TOMLINS, Peter H.; WANG, Ruikang K. Theory, developments and applications of optical coherence tomography. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 38, n. 15, p. 2519, 2005.

TSANGARATOS, Paraskevas; ILIA, Ioanna. Comparison of a logistic regression and Naïve Bayes classifier in landslide susceptibility assessments: The influence of models complexity and training dataset size. **Catena**, v. 145, p. 164-179, 2016.

VAN DIJK, Hille W. et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 50, n. 7, p. 3404-3409, 2009.

VAN VELTHOVEN, Mirjam EJ et al. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. **Progress in retinal and eye research**, v. 26, n. 1, p. 57-77, 2007.

VERMEER, K. A. et al. Automated segmentation by pixel classification of retinal layers in ophthalmic OCT images. **Biomedical optics express**, v. 2, n. 6, p. 1743-1756, 2011.

VIDOTTI, Vanessa G. et al. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers and spectral domain OCT for the diagnosis of glaucoma. **European journal of ophthalmology**, v. 23, n. 1, p. 61-69, 2013.

VINGERLING, Johannes R. et al. Macular degeneration and early menopause: a case-control study. **Bmj**, v. 310, n. 6994, p. 1570-1571, 1995.

WAGNER-SCHUMAN, Melissa et al. Race-and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 1, p. 625-634, 2011.

WALTHER, Julia et al. Optical coherence tomography in biomedical research. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 400, n. 9, p. 2721-2743, 2011.

WANG, Yu et al. Machine learning based detection of age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) from optical coherence tomography (OCT) images. **Biomedical optics express**, v. 7, n. 12, p. 4928-4940, 2016.

WEINREB, Robert N.; AUNG, Tin; MEDEIROS, Felipe A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. **Jama**, v. 311, n. 18, p. 1901-1911, 2014.

WEINREB, Robert N.; KHAW, Peng Tee. Primary open-angle glaucoma. **The lancet**, v. 363, n. 9422, p. 1711-1720, 2004.

WICKHAM, L. Alexandra et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 78, n. 2, p. 146-153, 2000.

WOJTKOWSKI, Maciej et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. **Journal of biomedical optics**, v. 7, n. 3, p. 457-463, 2002.

WOJTKOWSKI, Maciej et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. **Ophthalmology**, v. 112, n. 10, p. 1734-1746, 2005.

WOLF-SCHNURRBUSCH, Ute EK et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 50, n. 7, p. 3432-3437, 2009.

WON, Jae Yon; KIM, Sung Eun; PARK, Young-Hoon. Effect of age and sex on retinal layer thickness and volume in normal eyes. **Medicine**, v. 95, n. 46, 2016.

WONG, A. C. M.; CHAN, C. W. N.; HUI, S. P. Relationship of gender, body mass index, and axial length with central retinal thickness using optical coherence tomography. **Eye**, v. 19, n. 3, p. 292-297, 2005.

WONG, Tien Y. et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. **Ophthalmology**, v. 115, n. 11, p. 1869-1875, 2008.

WONG, Wan Ling et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 2, p. e106-e116, 2014.

YANOFF, Myron; DUKER, J. **Ophthalmology**. 5th. 2019.

ZETTERBERG, Madeleine. Age-related eye disease and gender. **Maturitas**, v. 83, p. 19-26, 2016.

## ANEXO

## Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos



UFPA - NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação por Tomografia de Coerência Óptica (OCT) das diferentes estruturas retinianas e do nervo óptico.

**Pesquisador:** Givago da Silva Souza

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 01088118.3.0000.5172

**Instituição Proponente:** Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

**Patrocinador Principal:** CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ  
Universidade Federal do Pará

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.285.557

**Apresentação do Projeto:**

O projeto pretende avaliar a espessura das camadas retinianas de pessoas adultas saudáveis do sexo masculino e feminino, por faixa etária.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primario:

Avaliar a espessura das camadas retinianas de pessoas adultas saudáveis do sexo masculino e feminino, por faixa etária.

Objetivo Secundario:

- Avaliar se o sexo influencia na espessura das camadas retinianas.
- Identificar os valores normativos para a espessura da retina de pessoas saudáveis.
- Verificar se ha perda de camadas de fibras nevosas conforme a senescência do organismo humano.
- Avaliar através da tomografia de coerência óptica as camadas da retina.Comparar a espessura

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 92

**Bairro:** Umarizal

**UF:** PA

**Telefone:** (91)3201-0961

**Município:** BELEM

**CEP:** 66.055-240

**E-mail:** cepbel@ufpa.br