



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLÓGIA ANIMAL
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**APLICAÇÃO DA GEOMETRIA FRACTAL NA AVALIAÇÃO DA
VASCULARIZAÇÃO RETINIANA DE PACIENTES PORTADORES DA
RETINOPATIA DIABÉTICA DE DIFERENTES GRAUS**

VICTOR FELIPE DA SILVA ARAÚJO

Recife, 2018.



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**APLICAÇÃO DA GEOMETRIA FRACTAL NA AVALIAÇÃO DA
VASCULARIZAÇÃO RETINIANA DE PACIENTES PORTADORES DA
RETINOPATIA DIABÉTICA DE DIFERENTES GRAUS**

VICTOR FELIPE DA SILVA ARAÚJO

Orientador: Dr. Edbhergue Ventura Lola Costa

Co-Orientador: Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira

Monografia apresentada ao
Curso de Licenciatura Plena em
Ciências Biológicas/UFRPE como
requisito parcial para obtenção do grau
de Licenciado em Ciências Biológicas.

Recife, 2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A663a Araújo, Victor Felipe Silva
APLICAÇÃO DA GEOMETRIA FRACTAL NA AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA DE
PACIENTES PORTADORES DA RETINOPATIA DIABÉTICA DE DIFERENTES GRAUS / Victor Felipe Silva
Araújo. - 2018.
36 f. : il.
- Orientador: Edbhergue Ventura Lola Costa.
Coorientador: Romildo de Albuquerque Nogueira.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2019.
1. Sistemas Complexos. 2. Oftalmologia. 3. Fractais. 4. fisiologia vascular. I. Costa, Edbhergue Ventura
Lola, orient. II. Nogueira, Romildo de Albuquerque, coorient. III. Título

VICTOR FELIPE DA SILVA ARAÚJO

**APLICAÇÃO DA GEOMETRIA FRACTAL NA AVALIAÇÃO DA
VASCULARIZAÇÃO RETINIANA DE PACIENTES PORTADORES DA
RETINOPATIA DIABÉTICA DE DIFERENTES GRAUS**

Comissão Avaliadora:

Dr. Edbhergue Ventura Lola Costa

Orientador

Prof. Dr. George Chaves Jimenez - UFRPE

Titular

Prof. Mse. Ardilles Juan Carlos Alves dos Santos – FIP

Titular

Profª Drª Jeine Emanuele Santos da Silva – UFRPE

Suplente

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me oportunizar a vida e as conquistas no meio acadêmico, e sempre me dando forças para superar todas as tribulações da vida, assim, me tornando mais forte a cada dia.

A minha família, em especial minha mãe que se doou enquanto vida para me ver bem, feliz e formado. A minha avó (mamãe Ina) que sempre me apoiou em todos os meus passos e ajudando sempre na minha formação como pessoa. As minhas amadas tias e tios, em especial minha Tia Neném. Ao meu pequeno Paulinho.

Aos amigos Leandro Álvaro, Carolina Jones, Débora, Dalila, Dayana Rocha, Sibely Barata, Regina Braga e José Guedes. Aos meus primos Pedro Paulo e Priscila Agostinho.

A esta universidade que me acolheu tão bem, onde, durante todo esse tempo fiz amizades que levarei por toda minha vida, e muitas delas deram seus ombros amigos durante os momentos mais difíceis da minha vida.

Ao meu orientador e amigo Dr. Edbhergue Ventura Lola Costa, pela paciência e dedicação no compartilhamento de todo conhecimento adquirido, dedicação como pessoa. Ao meu co-orientador Dr. Romildo Albuquerque Nogueira, por compartilhar conhecimento durante esses 2 anos de iniciação científica.

A minha amiga Ana Paula, pela amizade e orações, e por ter colaborado durante minha iniciação científica.

Aos meus amigos do LABTEC Leandro Alvaro, Thais Almeida, Jeine Emanuele, Daniela Tavares, Eva Luana, o pequeno Heitor, Ardiles Juan, Hanna, Márcia, Marliete, Gesilda, Emmanuel Pontual, Welton Almeida.

Aos meus amigos da Pró-Reitoria de Extensão Graça Santa Rosa, Maria Cavalcanti, Daniel Dias, Rummenigüe José, Luan Aleksander, Manuela Rego, Thaise Peixoto, Otávio Bezerra, Acácia Xavier. Agradeço ao Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, em especial ao professor Joaquim Evêncio, Márcia e Rejane.

Ao departamento de Biologia por ter sido minha segunda casa durante a graduação, em especial aos meus professores Francinete Fonseca, Maria Macena, Nara Freitas, Mauro Melo e meus amigos Tiffany Leandro, Ivan, Andralina Santos, Dayane, Julia Simas, Nicolas. Aos meus professores do departamento de educação, em especial a professora Rebeca Duarte e Eveline Viera que serviram de consolo e enxugaram minhas lágrimas. Também aos grandes amigos da Faculdade Católica Imaculada Conceição, em especial Marcos Cunha, Letícia, João Vasconcelos, Eduardo Carvalho, Rodrigo Machado, Nínive, Danilo, Fábio

Bastos, Nathalia Prates, Nivania e Marília. Enfim, agradeço a todos que de forma direta e indiretamente contribuíram para conclusão desse projeto.

DEDICATÓRIA

*“Dedico este trabalho a minha amada mãe. Ah
mainha, ficaram as canções e você não
ficou.... É tão difícil olhar o mundo e ver o que
ainda existe, pois sem você meu mundo é
diferente, minha alegria é triste...”*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	2
2.1. A Retina	2
2.2. Diabetes	4
2.3. Retinopatia Diabética	6
2.4. Métodos de Análise Fractal	7
3. Objetivo	10
3.1. Geral	10
3.2. Específicos.....	10
4. Referências Bibliográficas	10
Resumo	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. MATERIAIS E MÉTODOS	17
2.1. Imagens da retina.....	17
2.2. Esqueletização	17
2.3. Dimensão Fractal.....	18
2.4. Lacunaridade.....	19
2.5. Análise estatística.....	20
3. RESULTADOS	20
3.1. Dimensão de Contagem por caixas	20
3.2. Lacunaridade.....	22
4. DISCURSÃO	23
5. CONCLUSÃO	25
6. AGRADECIMENTO	25
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	27

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) está entre as principais doenças crônicas que leva ao um alto índice de morbidade e mortalidade, além de grande investimento governamental no tratamento de suas complicações (BANDEIRA, 2003). Em termos mundiais, a organização mundial de saúde estimou em torno 422 milhões de adultos no mundo viviam com diabetes, comparado aos 108 milhões em 1980 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A RD ocorre em cerca de 95% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 e em mais de 60% dos pacientes com diabetes melito tipo 2. Uma das complicações microvasculares mais importantes do diabetes melito é a retinopatia diabética (ESTEVES, 2008). A retinopatia diabética é uma complicação crônica da diabetes melito que pode ocasionar uma microangiopatia diabética que leva a disfunção do sistema endotelial. A retinopatia diabética é uma doença que se destaca por sua capacidade em promover a cegueira (AVILA, 2003). As alterações retinianas seguem curso progressivo, desde o aumento da permeabilidade vascular até a oclusão vascular e consequente proliferação fibrovascular (neovasos na retina e face posterior do vítreo) e cicatrização. (ESTEVES, 2008).

A retinopatia diabética é uma doença que possui um estágio em que a angiogênese é evidenciada (retinopatia diabética proliferativa). No estágio precoce da retinopatia diabética (retinopatia diabética não proliferativa), a angiogênese não é uma característica, no entanto, as alterações nesta fase contribuem para o surgimento da neovascularização (ANTONETTI *et al.*, 2006; CRAWFORD *et al.*, 2009; TREMOLADA *et al.*, 2012).

Muitas estruturas da natureza possuem uma dimensão de difícil mensuração, algumas delas, como a rede vascular sanguínea, possuem partes similares à estrutura como todo, ou seja, similaridade em diferentes escalas de observação (BENOIT, 1991). A geometria fractal é uma ferramenta matemática que tem sido empregada na identificação das alterações da arquitetura vascular retiniana promovidas por algumas oftalmopatias (LANDINI *et al.*, 1995; AVAKIAN *et al.*, 2002; CHEUNG *et al.*, 2009; DOUBAL *et al.*, 2010; CAVALLARI *et al.*, 2011). Métodos usando a teoria dos fractais também podem ser aplicados na descrição de imagens morfofisiológicas, podendo ter aplicação na clínica médica animal e

humana (KUNICKI et al, 2009). A geometria fractal também tem sido usada na avaliação da angiogênese influenciada pela atuação de moléculas extrínsecas ao sistema vascular (PARSONS-WINGERTER *et al.*, 2000a; MCKAY *et al.*, 2008; VÝBOH *et al.*, 2010).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A retina

A luz é um elemento imprescindível para processo visual. Ela reflete nos objetos e se direciona ao olho, onde atravessará os meios transparentes oculares até chegar à retina. Nesta estrutura, a luz é convertida em impulsos elétricos, que serão levados ao córtex occipital através da via óptica nervosa (SOUSA, 1997).

A retina é a camada sensível à luz do olho que contém os cones, responsáveis pela visão em cores, e os bastonetes que podem detectar a penumbra e são responsáveis principalmente pela visão em preto-e-branco e em condições de baixa luminosidade (GARCIA, 2002). A retina é formada por 10 camadas: membrana limitante interna; camada de fibras nervosas, camada de células ganglionares, camada plexiforme interna, camada nuclear interna, camada plexiforme externa, camada nuclear externa, membrana limitante externa, camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (Bosco et al, 2005). A retina é separada da circulação sistêmica pelas barreiras hemato-retiniana e hemato-aquosa e recebe seus suprimentos nutricionais das circulações retiniana e coroidal, e possivelmente do corpo ciliar por difusão através do vítreo (BITO; SALVADOR; PETRINOVIC, 1978). Quando os bastonetes e cones são excitados, os sinais são transmitidos, primeiramente, através de sucessivas camadas de neurônios na própria retina e, por fim, propagam-se pelas fibras do nervo óptico e para o córtex cerebral. (GUYTON; HALL, 2006).

A figura 1 demonstra as estruturas que desempenham as várias funções do olho humano, como: manter a forma e movimentar o globo ocular; conduzir a luz até a camada fotossensível (retina); focalizar as imagens dos objetos sobre os cones e bastonetes; nutrir, lubrificar e proteger o olho; controla a entrada de luz no olho; conduzir ao sistema nervoso central e processar as informações visuais (GARCIA, 2002).

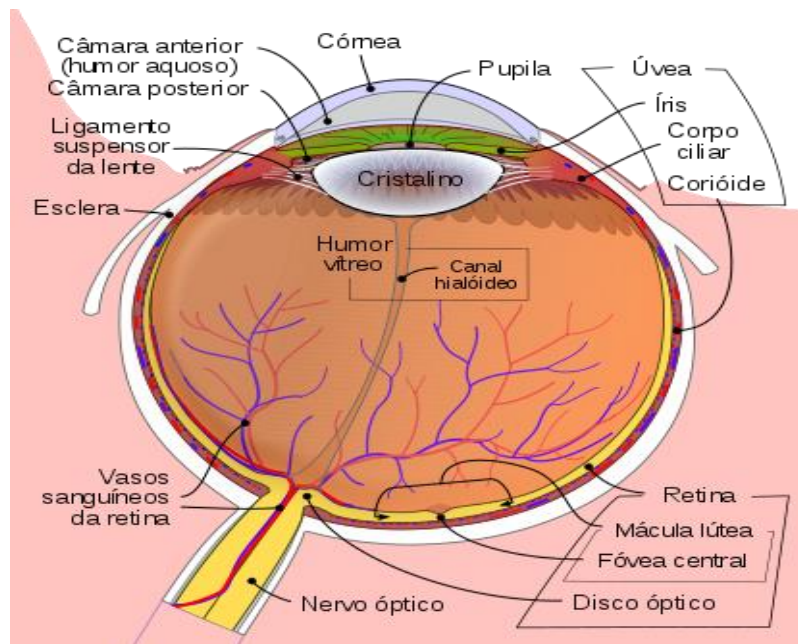


Figura 1. Esquema anatômico do globo ocular mostrando as estruturas e as camadas retiniana.
Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Olho_humano

A figura 2 representa as células que compõem as camadas da retina: célula de Müller (membrana limitante interna e externa); célula ganglionar (camada nuclear interna, camada plexiforme interna, camada de células ganglionares e camada de fibras nervosas); célula amácrina (camada plexiforme interna); célula bipolar (camada plexiforme interna, camada nuclear interna e camada plexiforme externa); célula horizontal (camada plexiforme interna e externa); cone e bastonete (camada de fotorreceptores, camada nuclear externa e camada plexiforme externa) (GARCIA, 2002; BALDO, 2008). O epitélio pigmentar da retina abriga células produtoras de melanina e está em contato com a retina (GUYTON; HALL, 2006; BALDO, 2008).

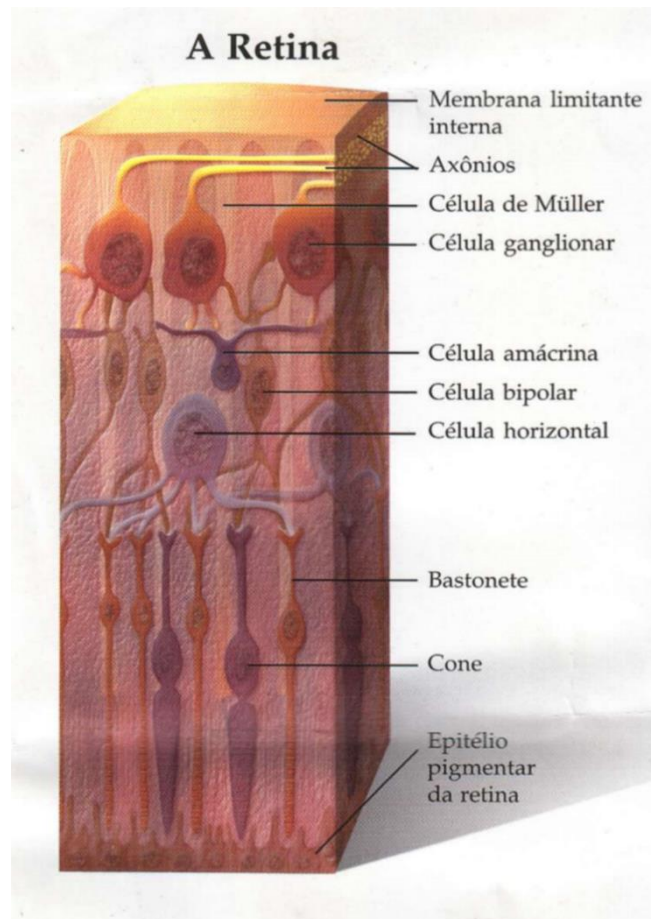


Figura 2. Constituição celular da retina. **FONTE:**
<https://sites.ifi.unicamp.br/laboptica/curiosidades-2/olho-humano/>

As várias estruturas do globo ocular podem apresentar aberrações (esférica e cromática), defeitos da forma (miopia, hipermetropia e astigmatismo), opacificação das estruturas como a córnea e o cristalino (catarata) ou serem acometidos por agentes etiológicos (físicos, químicos ou biológicos) (GARCIA, 2002). Uma das doenças que podem acarretar o comprometimento visual é a diabetes mellitus, esta desordem gera complicações no sistema vascular retiniano e também pode aumentar a chance de desenvolvimento de catarata (GARCIA, 2002; GUYTON; HALL, 2006).

2.2. Diabetes

A insulina é um hormônio proteico sintetizado pelas células β pancreáticas e constituída por duas cadeias peptídicas (A com 21 aminoácidos e B com 30 aminoácidos), conectadas por pontes de dissulfeto (Horwitz et al., 1975; (KIM et al., 2012). Este hormônio exerce efeitos no metabolismo dos carboidratos, facilitando

o uso da glicose. Ela realiza a indução de enzimas que contribuem na oxidação da glicose (glicocinase, fosfofrutocinase e a piruvatocinase) (WEBER; SINGHAL, 1965; WEBER et al., 1965; WEBER et al., 1966). Também ela estimula a glicogênio sintetase (que converte o excesso de glicose livre em glicogênio), permitindo que o fígado seja um órgão de reserva energética (ESPINAL et al., 1983; KIDA et al., 1990; ROSSETTI L, GIACCARI, 1990).

A homeostasia da glicose não é apenas regida pela insulina, pois o glucagon é outro hormônio que tem participação deste processo, promovendo o aumento da taxa glicêmica plasmática. Porém, esta homeostasia está alterada na diabetes mellitus e este prejuízo é devido à inatividade ou ausência da insulina (GUYTON; HALL, 2006).

O Diabetes mellitus é uma desordem metabólica de grande frequência e impacto no mundo (MONTEIRO-SOARES et al., 2011). O diabetes mellitus é caracterizado pela hiperglicemia crônica trazendo várias complicações ao indivíduo (Alberti et al., 1998; FERREIRA, 2011). A elevada taxa glicêmica plasmática deve-se à concentração reduzida ou a ausência de insulina, também podendo ser considerado uma deficiência na ação deste hormônio, assim prejudicando a captação de glicose pelas células [PRABAKARAN & ASHOKKUMAR, 2013; CHAWLA et al., 2016]. A deficiência na síntese ou ação da insulina não afeta somente o metabolismo da glicose, ele também promove alterações na dinâmica dos lipídios e proteínas. Então existe um grau de complicações que a diabetes pode carrear para o organismo devido a ter influência no metabolismo glicêmico, proteico e lipídico (ALBERTI et al., 1998).

A diabetes mellitus pode ser classificada em dois tipos, diabetes tipo 1 e tipo 2. A diabetes tipo 1 (diabetes dependente de insulina) é caracterizada por danos às células β das ilhotas pancreáticas, ficando estas células incapazes de sintetizar a insulina, normalmente o processo autoimune é o responsável pelos danos às células β (RODGER, 1991A; DIABETES PREVENTION TRIAL, 2002) . Enquanto que a diabetes tipo 2 (diabetes independente de insulina) é caracterizada pela intolerância das células à insulina, também podendo ser marcada por uma baixa produção deste hormônio pelo pâncreas [RODGER, 1991B; MCCULLOCH, 2016].

A diabetes proporciona problemas circulatórios resultantes dos altos níveis glicêmicos plasmáticos (MONIER et al., 2006; RAMALHO-SANTOS et al. 2008). As

complicações vasculares podem levar ao comprometimento funcional de vários órgãos como nervos, rins, vasos, coração, inclusive os olhos, gerando assim a retinopatia diabética (GREENE, 1986; CHAWLA et al., 2016).

2.3. Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é uma complicação crônica da diabetes melito, que pode ocasionar uma microangiopatia diabética que leva a disfunção do sistema endotelial. A RD ocorre em cerca de 95% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 e em mais de 60% dos pacientes com diabetes melito tipo 2. A prevalência está relacionada com a duração da doença. Cerca de 50% dos pacientes diabéticos insulino dependentes aos 15 anos ou mais apresentam retinopatia (ESTEVES, 2008).

A retinopatia diabética é caracterizada por um conjunto de alterações vasculares da retina que acomete quase todos os pacientes com diabetes mellitus e, com grande probabilidade de causar cegueira (LEE et al, 2015)

A figura 3 ilustra sinais que caracterizam a retinopatia diabética. Enquanto que a figura 4 mostra os mesmos sinais manifestando em angioretinografias.

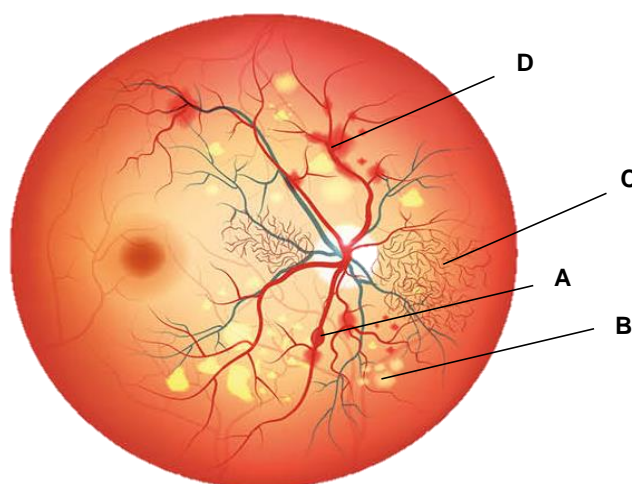


Figura 3. Representação da vascularização da retina com retinopatia diabética. A) Microaneurisma, B) Exsudato, (C) Neovascularização, (D) Hemorragia.
FONTE: <http://cloevisao.com.br/os-efeitos-do-diabete/>

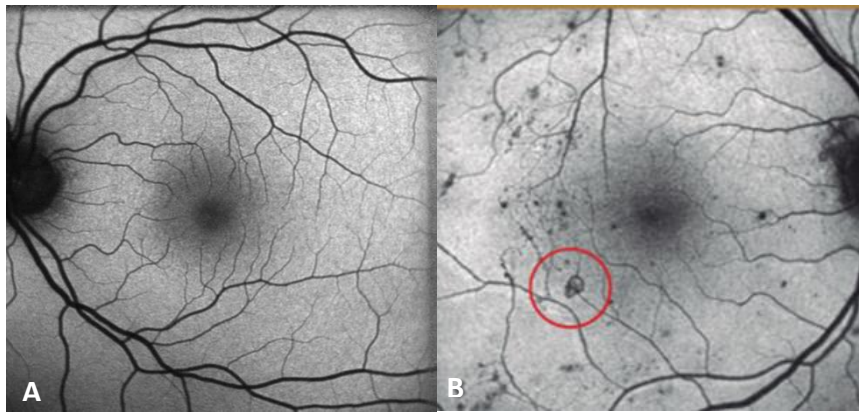


FIGURA 4. A) Retina Normal contrastada com angiofluoresceína; B) Angiofluoresceinografia mostra doença proliferativa: com neovascularização retiniana na área demarcada.

FONTE: <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/revista-medica/Documents/revista-edicao-4-2012->

Estudos têm direcionado a entender os mecanismos envolvidos na eclosão dos sinais da retinopatia diabética. Alguns destes trabalhos têm procurado a entender as alterações vasculares retinianas promovidas pela retinopatia diabética usando a geometria fractal (COSTA; NOGUEIRA, 2015; AVAKIAN et al, 2002; CHEUNG et al, 2009; KUNICKI et al 2009).

2.4. Métodos de análise fractal

Os fractais são estruturas que repetem sua forma geométrica em escalas cada vez menores (STEWART, 1996, p. 12). O objeto fractal é marcado pelas seguintes propriedades: auto-similaridade, a qual significa que partes de um objeto ou processo parece com o objeto todo; dependência de escala (scaling), que significa dizer que a medida da grandeza depende da escala na qual foi medida; dimensão fractal, a qual provê uma descrição quantitativa da auto-similaridade e dependência de escala e as propriedades estatísticas anômalas das grandezas fractais. (LIEBOVITCH, 1998; ARAÚJO, 2004).

A dimensão é fundamental na determinação de um objeto no espaço, podendo ser relacionado a duas diferentes medidas: dimensão cartesiana e a dimensão topológica. A dimensão cartesiana, proposta por Descartes é caracterizada pelas coordenadas necessárias para localizar um objeto no espaço. A dimensão topológica discutida por Poincaré em 1911 estabelece que uma estrutura contínua tenha dimensão n quando pode ser dividida por outra estrutura

contínua de dimensão $(n-1)$. (COSTA, 2013). Então a reta terá dimensão 1 porque poderá ser separada por um ponto (que tem dimensão zero); o plano terá dimensão 2 porque poderá ser separado por uma reta e o espaço usual terá dimensão 3 porque poderá ser separado por um plano. A dimensão topológica esta relacionada à noção de vizinhança entre os pontos de um conjunto, permitindo a definição de continuidade (NUSSENZVEIG, 1999). Ao contrário da dimensão euclidiana e topológica, a dimensão fractal pode apresentar valores fracionários que variam entre a dimensão do ponto e da reta, entre dimensão da reta e do plano e entre a dimensão do plano e do espaço (SILVA *et al.*, 2003). A figura 5 ilustra a comparação entre a dimensão euclidiana e a dimensão fractal.

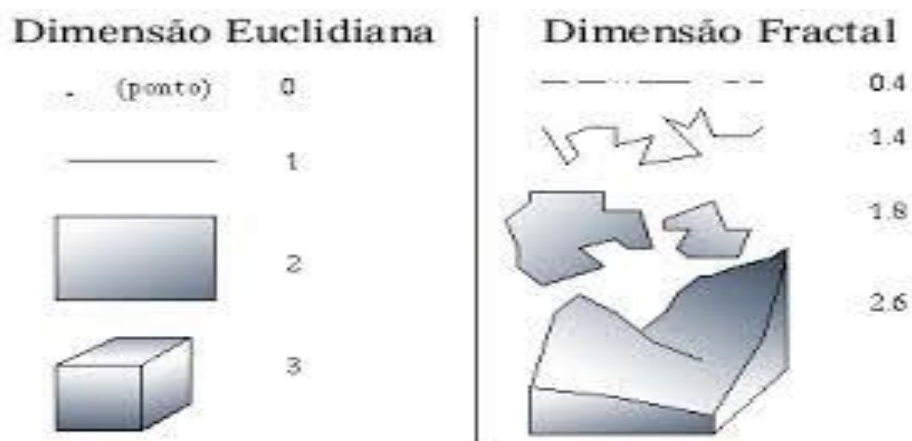


Figura 5. A) Representação da dimensão euclidiana B) Representação da dimensão fractal. **FONTE:** fafidebora.blogspot.com.br

Os objetos fractais podem ser encontrados na natureza, como exemplo, a ramificação do tronco de uma árvore, ou podem ser construídos por algoritmos como a curva de Koch (figura 6). A curva de Koch é um exemplo que demonstra que uma curva pode ter uma dimensão fractal $D > 1$, apesar de sua dimensão topológica ser unitária. Este fractal é construído a partir da divisão de um segmento de reta em três segmentos de igual medida. O terço médio da reta é substituído por dois segmentos de $1/3$ do comprimento da reta anterior, que formam com o terço médio do segmento removido um triângulo equilátero sem base. Este procedimento resulta numa figura de tamanho igual a quatro segmentos de retas de comprimentos iguais a $1/3$ do segmento de reta inicial (MANDELBROT, 1983; FEDER, 1988; FALCONER, 1990).

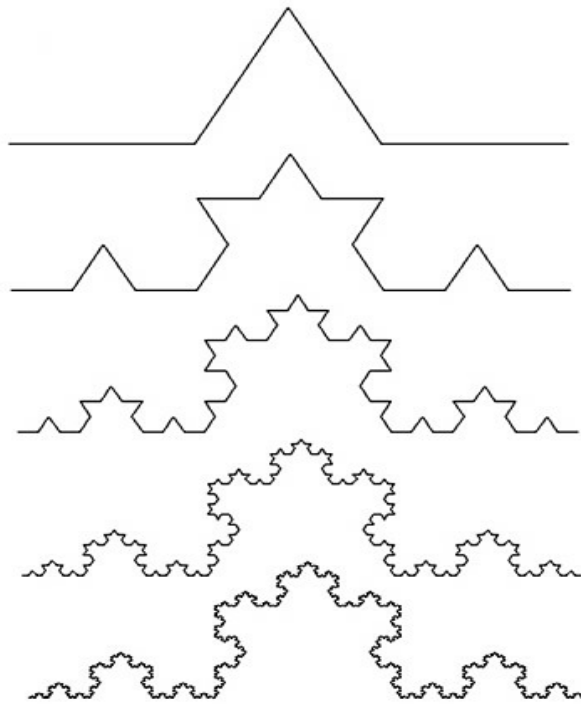


FIGURA 5. Curva de Koch. FONTE: <https://teoriadacomplexidade.wordpress.com/teoria-fractal/>

As estruturas fractais podem ser estimadas por métodos fractais como dimensão de contagem por caixas e dimensão de informação. A dimensão de contagem por caixas é provavelmente o método mais usado para calcular a dimensão fractal. O procedimento consiste em cobrir o objeto fractal com várias caixas de diferentes tamanhos, que contem ao menos um ponto do objeto fractal (KUNICK, 2009; COSTA et al, 2013). Na dimensão de informação, a imagem também é coberta por várias caixas de diferentes tamanhos, no entanto a contagem é realizada com base na probabilidade de ocupação das caixas por pelo menos um ponto do objeto fractal (COSTA et al, 2013).

Às vezes diferentes objetos fractais possuem a mesma dimensão e para isso existe um método que consegue distinguir estes objetos (MANDELBROT, 1983; GOULD et al., 2011). Este parâmetro é obtido pela distribuição de lacunas ou

buracos na imagem onde se encontra o objeto fractal, sendo capaz de medir a textura da imagem ou homogeneidade (MANDELBROT, 1983).

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar as imagens esqueletizadas da rede vascular da retina normal e com três diferentes graus de retinopatia diabética através da geometria fractal.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar através dos métodos de dimensão de contagem por caixas e dimensão de informação a rede vascular da retina normal e com três diferentes graus de retinopatia diabética.

Avaliar por meio do parâmetro lacunaridade a rede vascular da retina normal e com três diferentes graus de retinopatia.

4. Referências Bibliográficas

AVILA, M. Conferência do conselho brasileiro de oftalmologia. **Arq Bras Oftalmol.** 2003;66:719-30

ANTONETTI D.A., BARBER A.J., BRONSON S.K., FREEMAN W.M., GARDNER T.W., JEFFERSON L.S., KESTER M., KIMBALL S.R., KRADY J.K., LANOUE K.F., NORBURY C.C., QUINN P.G., SANDIRASEGARANE L., SIMPSON I.A. 2006. Diabetic retinopathy seeing beyond glucose-induced microvascular disease. **Diabetes.** 55, 2401-2411.

AVAKIAN A., KALINA R.E, SAGE E.H., RAMBHIA A.H., ELLIOTT K.E., CHUANG E.L., CLARK J.I. HWANG J.N., PARSONS-WINGERTER P. 2002. Fractal analysis of region-based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. **Curr Eye Res.** 24, 274–280.

ARAÚJO, L. S. "**Análise fractal da vascularização da retina de cães com visão normal.** Recife, 2004. 44 p. Dissertação (mestrado em biometria e estatística) Programa de pós-graduação em biometria e estatística – PPGBE- Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2004.

BANDEIRA, F. Endocrinologia e Diabetes. **Editora Medsi:** Rio de Janeiro, 2003.

BITO, L. Z.; SALVADOR, E. V. PETRINOVIC L. Intraocular fluid dynamics. IV intraocular sites of solute utilization and transport as revealed by studies on aphakic eyes. **Exp. Eye. Res**, v. 26, n. 1, p. 47-55, 1978

BOSCO A, LERÁRIO AC, SORIANO D, SANTOS RF, MASSOTE P, GALVÃO D, FRANCO ACHM, PURISCH S, FERREIRA AR. Retinopatia diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2005; 49(2): 217-227.

BOSI, PL. "Prevalência de Diabetes Mellitus e Tolerância à Glicose Diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos (São Paulo)." (2009). Gross, JL; Silveiro, SP; Camargo, SJ; Reichelt, AJ; Azevedo MJ. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 46 nº 1 fevereiro 2002.

BARBER, A. J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. v.27, n. 2, p. 283-90, 2003.

CHEUNG N., DONAGHUE K.C., LIEW G., ROGERS S.L., WANG J.J., LIM S.W., JENKINS A.J., HSU W., LEE M.L., WONG T.Y. 2009. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care*. 32, 106-110.

CAVALLARI M., FALCO T., FRONTALI M., ROMANO S., BAGNATO F., ORZI F. 2011. Fractal analysis reveals reduced complexity of retinal vessels in CADASIL. *Plos one*. 6, 1-4.

CRAWFORD T.N., ALFARO D.V., KERRISON J.B., JABLON E.P. 2009. Diabetic Retinopathy and Angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.*; 5, 8-13.

DOUBAL F.N., MAC GILLIVRAY T.J., PATTON N., DHILLON B., DENNIS M.S., Wardlaw J.M. 2010. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*.; 74, 1102 – 1107.

ESTEVEZ, J; M, LARANJEIRA, AF; ROGGIA MF; DALPIZOL, M; SCOCCO, C; KRAMER, CK; AZEVEDO, MJ; CANANI, LH. Fatores de Risco para Retinopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52/3.

GUYTON, AC;.HALL, JE; **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

KUNICKI A.C.B., OLIVEIRA A.J., Mendonça M.B.M., Barbosa C.T.F., Nogueira R.A. 2009. Can the fractal dimension be applied for the early diagnosis of non-proliferative diabetic retinopathy. *Braz J Med Biol Res*. 42, 930-934.

LIEBOVITCH, L.S. **Fractals and chaos – Simplified for the life sciences**. New York: Oxford University Press, 1998. 268p.

LANDINI, G., MURRAY, P.I., MISSON, G.P. 1995. Local connected fractal dimensions and lacunarity analyses of 60° fluorescein angiograms. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 13, 2749-2755.

LEE, R.; WONG, T.Y.; SABANAYAGAM, C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. **Eye and Vision** 2:17, 2015.

MCKAY, T.L., GEDEON, D.J., VICKERMAN, M.B., HYLTON, A.G., RIBITA, D., OLAR, H.H., KAISER, P.K., PARSONS-WINGERTER, P., 2008. Selective inhibition of angiogenesis in small blood vessels and decrease in vessel diameter throughout the vascular tree by triamcinolone acetonide. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 49, 1184-1190.

MONTEIRO-SOARES, M. et al. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. **Diabetologia**, v. 54, n. 5, p. 1190-9, May 2011

MONESI, L.; TETTAMANTI, M.; CORTESI, L.; BAVIERA, M.; MARZONA, I.; AVANZINI, F.; MONESI, G.; NOBILI, A.; RIVA, E.; FORTINO, I.; BORTOLOTTI, A.; FONTANA, G.; MERLINO, L.; TRAVISAN, R.; RONCAGLIONI, M. C. Elevated risk of death and major cardiovascular events in subjects with newly diagnosed diabetes: findings from an administrative database. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.** v. 24, p. 263-270, 2014.

NUSSENZVEIG, H.M. **Complexidade & Caos.** Rio de Janeiro: COPEA 1999. 280p.

PARSONS-WINGERTER P., Elliott K.E., Clark J.I., Farr A.G. 2000. Fibroblast growth factor-2 selectively stimulates angiogenesis of small vessels in arterial tree. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 20,1250–1256.

PRABAKARAN, D.; ASHOKKUMAR, N. Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetics rats. **Biochimie.** v. 95, p. 366-373, 2013.

SOUSA SJF. **Fisiologia e desenvolvimento da visão.** Medicina, Ribeirão Preto, 30: 16-19, jan. /mar. 1997.

STEWART, I. Os Números da Natureza: a realidade irreal da imaginação matemática. Rio de Janeiro: **Ed. Rocco**, 1996. 122p.

TREMOLADA G., DEL TURCO C., LATTANZIO R., MAESTRONI S., MAESTRONI A., Bandello F., Zerbini G. 2012. The role of angiogenesis in the development of

proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-vegf treatment. **Exp Diabetes Res.** 2012, 1-7.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **The lancet**, v. 352, n. 9131, p. 837-853, 1998.

VÝBOH, P., ZEMAN, M., BILČÍK, B., ŠÁRNIKOVÁ, B., KOŠŤÁL L., 2010. Angiogenic effect of leptin in the quail chorioallantoic membrane. **Acta. Vet.** Brno. 79, 13-17.

WILD, S; ROGLIC, G; GREEN, A; SICREE. R; KING, H. Global prevalence of diabetes estimates for the year and projections for 2030: **Diabetes care**, v.27,p.5,p.1047-53,2004.

World Health Organization. Global report on diabetes. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. **World Health Organization 2016.** available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>.

O artigo será enviado para a revista Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology

ANÁLISE FRACTAL DA VASCULARIZAÇÃO DA RETINA DE PACIENTES PORTADORES DA RETINOPATIA DIABÉTICA DE DIFERENTES GRAUS

Victor Felipe da Silva Araújo^{1,2}, Edbhergue Ventura Lola Costa ^{1,2}, Romildo de Albuquerque Nogueira ^{1,2}

¹Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife , Brasil.

²Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife Brasil.

Autor correspondente: R.A. Nogueira. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Dois Irmãos, 52171-900, Recife, Pernambuco, Brasil, telefone: (+55) 81-3320 6395. Email: ran.pe@terra.com.br

Resumo

A diabetes mellitus é uma desordem metabólica de múltipla etiologia caracterizada pela hiperglicemia crônica do indivíduo trazendo várias complicações orgânicas. As complicações vasculares da hiperglicemia podem levar ao comprometimento funcional de vários órgãos, como, os olhos. A retinopatia diabética é uma das doenças que promove enorme prejuízo à visão, podendo levar à cegueira. o objetivo deste estudo foi avaliar as imagens esqueletizadas da rede vascular da retina normal e com três diferentes graus de retinopatia diabética, através do cálculo da dimensão fractal (dimensão de contagem por caixas - D_{cc} e dimensão de informação - D_{inf}) e da lacunaridade. Foram utilizadas 10 imagens para cada grupo: grupo controle, grau 1 (retinografias de pacientes com retinopatia

diabética de grau 1), grau 2 (retinografias de pacientes com retinopatia diabética de grau 2) e grau 3 (retinografias de pacientes com retinopatia diabética de grau 3). As imagens esqueletizadas foram analisadas pelos métodos de dimensão de contagem por caixas, dimensão de informação e lacunaridade. As dimensões fractais e a lacunaridade mostram que não existem diferenças entre as redes vasculares retinianas de pacientes sem a retinopatia diabética e aqueles com diferentes graus de retinopatia diabética. Contudo, a dimensão de contagem por caixas mostrou que a rede vascular de pacientes com retinopatia diabética de grau 2 possui uma vascularização diferente da rede vascular de pacientes com retinopatia diabética de grau 3.

Palavras chaves: retinopatia diabética, rede vascular retiniana, fractal, lacunaridade.

1. Introdução

O sedentarismo, suscetibilidade genética, envelhecimento, obesidade e o próprio estilo de vida da sociedade moderna parecem contribuir para o crescimento do número de pessoas com diabetes mellitus [Paneni et al., 2013; Guariguata et al., 2014; Wilmot; Idris, 2014]. Em 2014 a organização mundial de saúde estimou em torno 422 milhões de adultos no mundo viviam com diabetes, comparado aos 108 milhões em 1980 [World Health Organization, 2016]. A diabetes mellitus é uma desordem metabólica de múltipla etiologia caracterizada pela hiperglicemia crônica do indivíduo trazendo várias complicações orgânicas (ALBERTI et al., 1998). Tanto as complicações microvasculares quanto macrovasculares são principalmente ou parcialmente dependentes da hiperglicemia [MONNIER et al., 2006; Ramalho-Santos et al. 2008]. As complicações vasculares podem levar ao comprometimento funcional de vários órgãos, como, nervos, rins, vasos, coração e olhos (GREENE, 1986; CHAWLA et al., 2016).

Entre as oftalmopatias, a retinopatia diabética é uma das doenças que promove enorme prejuízo à visão, podendo levar à cegueira (ANTONETTI et al., 2006]. O estágio precoce da retinopatia é conhecido como a retinopatia diabética não proliferativa, que é uma doença caracterizada por microaneurismas, hemorragias e obstrução dos capilares (CRAWFORD et al., 2009; CHEN; SHAH, 2011). A fase proliferativa pode ser caracterizada por neovascularização, aumento das regiões isquêmicas, hemorragia no vítreo, podendo ocorrer o descolamento da retina (CRAWFORD et al., 2009; TREMOLADA et al., 2012].

A rede vascular da retina é considerada como uma estrutura fractal, devido ao processo de ramificação vascular apresentar autossimilaridade em diferentes escalas. Um objeto ou processo fractal é caracterizado pelas seguintes propriedades: (1) autossimilaridade, o que significa que as partes de um objeto ou processo se assemelham a todo o objeto ou processo; (2) dependência de escala, que significa dizer que a medida da grandeza depende da escala na qual ela é medida; (3) dimensão fractal, que fornece uma descrição quantitativa da autossimilaridade e dependência de escala, e (4) as propriedades estatísticas anômalas dos fractais [MANDELROT, 1991; BASSINGTHWAIGHT et al., 1994]. Vários trabalhos têm utilizado a geometria fractal para estudar a rede vascular da retina [FAMILY et al., 1989; CHE AZEMIN et al., 2011]. DOUBAL et al. [2010] têm relacionado a dimensão fractal dos vasos da retina ao acidente vascular cerebral. (CAVALLARI et al. 2011) com a arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL). (AVAKIAN et al. 2002) e (KUNICKI et al. 2009) utilizaram métodos fractais para investigar a retinopatia diabética não proliferativa, no entanto resultados obtidos foram contraditórios.

A dimensão fractal descreve o quanto do espaço está preenchido, mas não indica como o espaço é preenchido pela estrutura fractal, podendo haver diferentes objetos com a mesma dimensão fractal (MANDELROT, 1983; GOULD et al., 2011). A lacunaridade é um parâmetro que indica a distribuição de tamanhos de lacunas ao longo do objeto contido numa imagem, sendo capaz de identificar diferentes estruturas que possuem a mesma dimensão fractal (MANDELROT, 1983). Este parâmetro tem sido utilizado como uma ferramenta na caracterização da rede vascular da retina. (LANDINI et al. 1995) têm empregado a lacunaridade na identificação da oclusão das arteríolas e vênulas retinianas, enquanto TĀLU et al. 2012 têm usado para diagnosticar ambliopia.

Neste estudo, a retinopatia diabética foi classificada em três diferentes graus de acordo com a presença de microaneurismas, hemorragias e neovascularização (angiogênese). Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as imagens esqueletizadas da rede vascular da retina normal e com três diferentes graus de retinopatia diabética, através do cálculo da dimensão fractal (dimensão de contagem por caixas e dimensão de informação e da lacunaridade).

2. Materiais e métodos

2.1 Imagens da retina

As retinografias digitalizadas (2240 x 1488 pixels) foram obtidas da base de dados MESSIDOR (<http://www.adcis.net/en/Download-Third-Party/Messidor.html>). As retinografias foram capturadas por meio de uma câmara 3CCD no retinógrafo não midriático Topcon TRC NW6. Foram utilizadas 10 imagens para cada grupo: grupo controle, grau 1 (retinografias de pacientes com retinopatia diabética de grau 1), grau 2 (retinografias de pacientes com retinopatia diabética de grau 2) e grau 3 (retinografias de pacientes com retinopatia diabética de grau 3). Cada grau de retinopatia é caracterizado da seguinte maneira: grau 1, presença de 5 microaneurisma, sem a presença de hemorragias; grau 2, presença de 5 a 15 microaneurisma ou até 5 pontos hemorrágicos; grau 3, presença acima de 15 microaneurisma, ou mais de 5 pontos hemorrágicos ou a presença de angiogênese. As imagens foram esqueletizadas pelo programa Paint da Microsoft. O processo de esqueletização consiste em binarizar a imagem e reduzir os vasos a um único diâmetro.

2.2 Esqueletização

As imagens foram esqueletizadas pelo programa Paint da Microsoft. A esqueletização se resume em binarizar a imagem e reduzir os vasos a um único diâmetro. O procedimento de esqueletização consiste em abrir a imagem digitalizada pelo programa Paint da Microsoft e cobrir os vasos retinianos por meio da opção pincel. Após esqueletização dos vasos foi realizado uma inversão de cores através do menu imagem do software e em seguida foi ativada a função atributos para conversão em uma imagem binária (fundo em preto e vasos em

branco). Este método se faz necessário devido o programa Benoit 1.3 Fractal Analysis System, usado para o cálculo da D_F da imagem esqueletizada dos vasos operar com a imagem nesse formato monocromático.

2.3 Dimensão fractal

Foram utilizados dois métodos para estimar a dimensão fractal da rede vascular retiniana, a dimensão de contagem por caixas (D_{cc}) e a dimensão de informação (D_{inf}), através do software Benoit 1.3 Sistema de Análise Fractal (TruSoft, St. Petersburg, FL, EUA). A dimensão de contagem por caixas (D_{cc}) consiste em cobrir a imagem esqueletizada com uma série de caixas ($N(r)$), contendo pelo menos um pixel da imagem. O procedimento é repetido com várias séries de caixas com tamanhos diferentes. As diferentes séries de caixas são representadas num gráfico de duplo log de $N(r)$ em função dos lados das caixas r [Costa et al., 2013]. A inclinação dessa relação com o sinal invertido é a dimensão de contagem por caixas. Formalmente a inclinação pode ser calculada pela equação 1 abaixo:

$$D_{cc} = - \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\frac{\log N(r+\epsilon) - \log N(r)}{\log(r+\epsilon) - \log r} \right] \quad (1)$$

ϵ é uma variação infinitesimal nos tamanhos das caixas. 19 conjuntos de caixas com diferentes tamanhos foram utilizados para os cálculos de D_{cc} , cuja medida do maior lado da caixa foi de 270 pixels e o coeficiente de redução do tamanho da caixa foi de 1,3.

A imagem também é coberta por várias caixas de diferentes tamanhos na dimensão de informação D_{inf} , porém a contagem é efetuada através da probabilidade de ocupação das caixas pelo objeto fractal. O procedimento é repetido com vários conjuntos de caixas contendo, a cada etapa, um maior número de caixas $N(r)$ à medida que os lados de caixas r vão reduzindo seu comprimento. Posteriormente, é traçado um gráfico duplo logaritmo da entropia de Kolmogorov em função dos lados das caixas r . A dimensão de informação é obtida pela inclinação do gráfico duplo logaritmo da entropia de Kolmogorov ($S(r)$) versus r , com sinal invertido.

A entropia de Kolmogorov $S(r)$ é definida como segue:

$$S(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N(r)} m_i \log(m_i) \quad (2),$$

onde N é o número de caixas, $m_i = M_i/M$, M_i é o número de pontos na i -ésima caixa e M é o número total de pontos do objeto fractal e r é o lado das caixas (KUNICK *et al.*, 2009; COSTA *et al.*, 2013; COSTA; NOGUEIRA, 2015).

Formalmente a D_{inf} é calculada pela expressão (3):

$$D_{inf} = - \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\frac{S(r + \epsilon) - S(r)}{\log(r + \epsilon) - \log r} \right] \quad (3).$$

Sendo ϵ é uma variação infinitesimal nos tamanhos das caixas.

Referente aos cálculos de D_{inf} foram usados 8 conjuntos de caixas de diferentes tamanhos, o comprimento do lado maior caixa foi de 270 pixels e o coeficiente de redução de tamanho da caixa foi de 2,0.

2.4 Lacunaridade

Para avaliar o parâmetro de lacunaridade das imagens dos vasos da retina, foi utilizado o programa Image J (Wayne Rasband, Institutos Nacionais de Saúde, em Bethesda, Maryland, EUA), com o plug-in FracLac (A. Karperien - Universidade Charles Sturt, Austrália). A lacunaridade é obtida através da medida da dispersão de lacunas dentro de uma imagem, por outras palavras, ela está relacionada com a distribuição de pixels de um objeto numa imagem. A quantificação é realizada como o método de contagem por caixas, no entanto, neste caso, também são utilizados diferentes orientações dos conjuntos de caixas (g). O valor médio da lacunaridade é calculado como segue:

$$\Lambda = \left[\sum_g \sum_i (1 + (\sigma|\mu)^2) \right] / n \quad (4).$$

Onde σ é o desvio padrão e μ é média de pixels por caixa em um tamanho r , na contagem de caixas em uma orientação g e n é o número de tamanhos da caixa. A

soma é realizada sobre todos os valores de r e g . O i significa o índice para cada tamanho de caixa utilizado no somatório.

2.5 A análise estatística

Foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para os valores de D_{cc} , D_{inf} e lacunaridade. O teste de Anova com Post-Hoc de Tukey foi selecionado para os valores de D_{cc} e D_{inf} , enquanto que para lacunaridade foi escolhido o teste de Kruskal-Wallis. Ambos os testes possuíam um nível de significância de 5%. Os valores das dimensões fractais estão representados no gráfico por média \pm desvio padrão, já os valores de lacunaridade estão representados no gráfico por mediana com desvio interquartilico.

3. Resultados

3.1 Dimensão de contagem por caixas e de informação

A figura 1 mostra a dimensão de contagem por caixas da rede vascular retiniana do grupo controle ($D_{cc}= 1,28 \pm 0,02$) e dos grupos com retinopatia diabética de diferentes graus ($D_{cc}= 1,26 \pm 0,03$ do grau 1; $D_{cc}= 1,25 \pm 0,02$ do grau 2 e $D_{cc}= 1,29 \pm 0,02$ do grau 3). Neste caso, não houve diferença significativa entre o grupo controle e os diferentes graus de retinopatia. No entanto, o grupo com retinopatia diabética de grau 2 teve uma diferença estatística do grupo de grau 3.

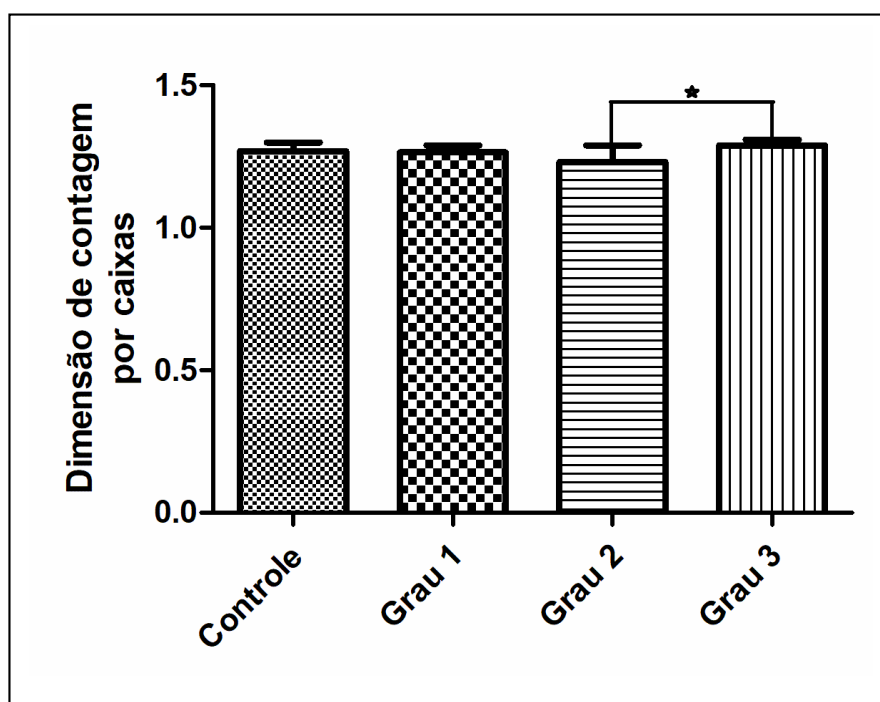


Figura 1. Dimensão de contagem por caixas das redes vasculares retinianas esqueletizadas. O asterisco representa a diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de grau 2 e 3.

Para a dimensão de informação, não houve diferença estatística significativa entre os grupos com diferentes graus de retinopatia diabética, bem como quando estes foram comparados com o grupo controle. A figura 2 mostra a média e o desvio padrão da dimensão de informação do grupo controle ($D_{inf} = 1,33 \pm 0,02$) e dos grupos com retinopatia diabética ($D_{inf} = 1,33 \pm 0,05$ do grau 1, $D_{inf} = 1,3 \pm 0,02$ do grau 2 e $D_{inf} = 1,33 \pm 0,02$ do grau 3).

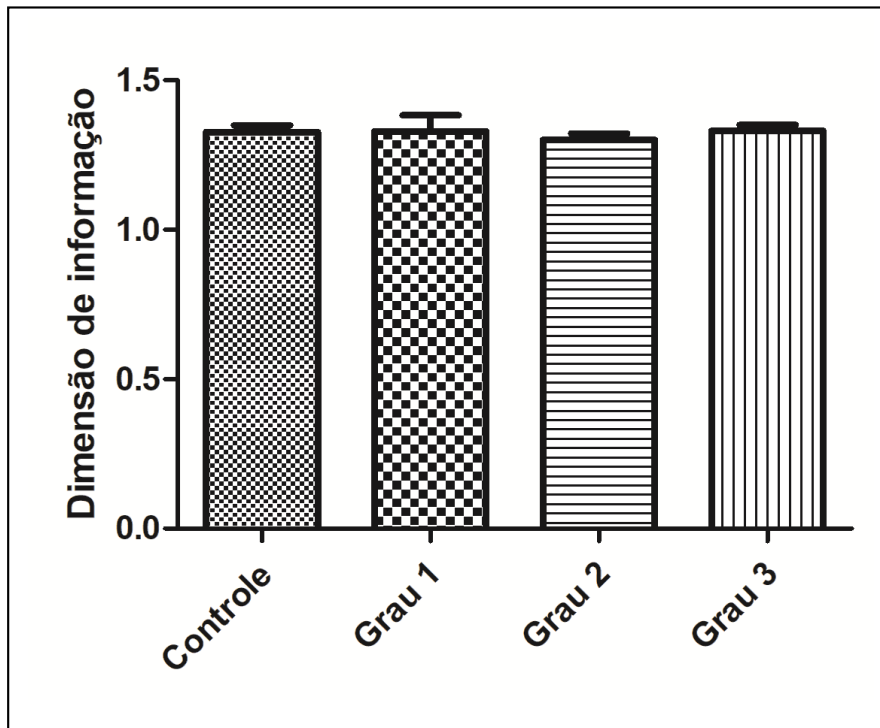


Figura 2. Dimensão de informação das redes vasculares retinianas esqueletizadas dos diferentes graus de retinopatia diabética.

3.2 Lacunaridade

A figura 3 mostra os valores de mediana com desvio interquartílico da lacunaridade tanto para o grupo sem retinopatia (Controle, $0,216 \pm 0,008$) como para os grupos com diferentes graus de retinopatia diabética ($0,219 \pm 0,073$ do grau 1, $0,227 \pm 0,032$ do grau 2 e $0,205 \pm 0,013$ do grau 3). O teste estatístico não revelou diferença significativa entre os grupos com retinopatia diabética e o grupo controle.

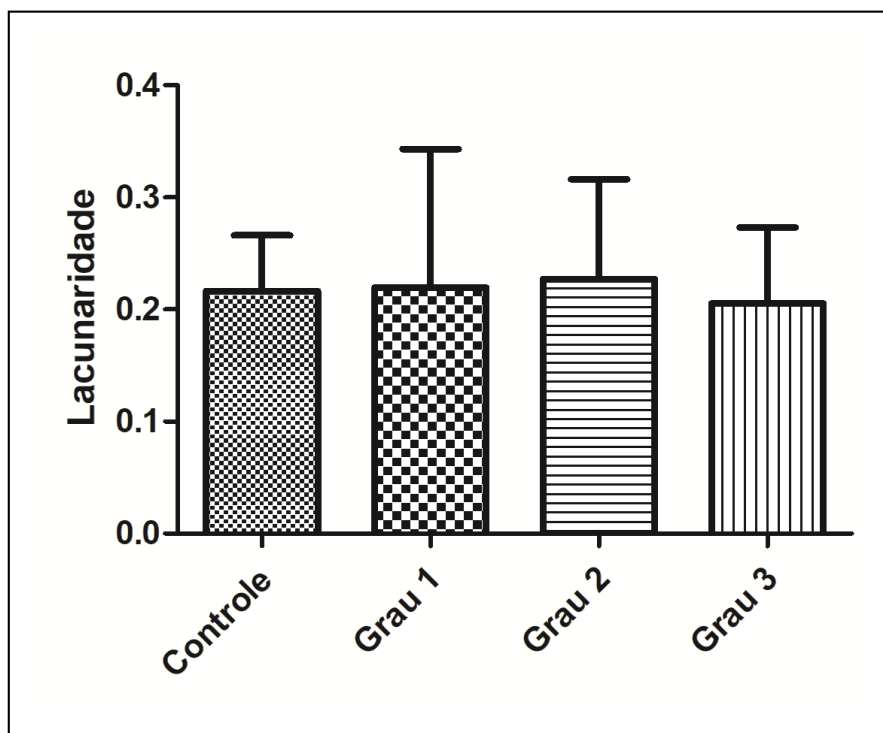


Figura 3. Lacunaridade das redes vasculares retinianas esqueletizadas dos diferentes graus de retinopatia diabética.

4. Discussão

Neste trabalho foram utilizados métodos com intuito de identificar a complexidade geométrica da rede vascular sanguínea da retina, acreditando que as alterações causadas por aneurismas, obstruções dos capilares, hemorragias e isquemias acarretam mudanças da arquitetura vascular. Além da própria neovascularização que pode estar presente na retinopatia diabética de grau 3.

A rede vascular sanguínea da retina tem uma dimensão fractal, que varia entre 1 e 2, o mais próximo de 2 significa que a densidade vascular é maior ou mais complexa seria a rede vascular. A dimensão fractal é um descritor do grau de preenchimento de espaço, servindo como ferramenta capaz de avaliar o crescimento da rede vascular apoiando no diagnóstico de doenças relacionadas às

complicações vasculares [FAMILY et al., 1989; PARSONS - WINGERTER et al., 2000; MANCARDI et al., 2008].

Os resultados obtidos neste estudo mostram através da dimensão de contagem por caixas uma diferença entre pacientes com retinopatia diabética de grau 2 e de grau 3. No entanto, os valores da dimensão de informação não apresentaram diferenças significantes quando comparadas entre os diferentes graus de retinopatia e o grupo controle. A dimensão de informação é um método de avaliação mais preciso do que a dimensão de contagem por caixas, pois a entropia de Kolmogorov pondera as caixas que contenham maiores partes da estrutura alvo, enquanto que o método de dimensão de contagem por caixas quantifica de forma igual caixas que ocupam partes de tamanhos diferentes da estrutura analisada (COSTA; NOGUEIRA, 2015). Assim nossas conclusões se baseiam nos valores da dimensão de informação, também ratificada pelo método de lacunaridade.

Vários trabalhos têm descrito a significância da geometria fractal na avaliação da densidade da rede vascular retiniana. AVAKIAN et al. (2002) têm observado, através da geometria fractal, uma maior densidade de vasos da região macular da retina sem retinopatia diabética não proliferativa quando comparada à densidade vascular da mesma região da retina com a doença. O trabalho de CHEUNG et al. (2009) tem revelado que um aumento do valor da dimensão fractal da vasculatura retiniana está relacionado com os sinais da retinopatia diabética não proliferativa apresentadas em pacientes jovens com diabetes do tipo 1. DOUBAL et al. (2010) têm identificado que o baixo valor de dimensão fractal dos vasos da retina está associado ao subtipo de acidente vascular cerebral lacunar. CAVALLARI et al. (2011) têm reportado que a redução da dimensão fractal pode estar associada à redução da complexidade vascular retiniana, refletindo na alteração dos microvasos cerebrais em pacientes com a doença de CADASIL.

Os resultados obtidos com as dimensões de informação neste trabalho corroboram com os achados apresentados por KUNICKI et al. (2009) e COSTA E NOGUEIRA (2015), ambos trabalhos utilizando os métodos de dimensão de contagem por caixas e de informação em cima de imagens segmentadas e esqueletizadas de fundo de olho com retinopatia diabética não proliferativa.

A dimensão fractal indica quanto do espaço é preenchido pelos vasos, já a lacunaridade (parâmetro refletido na distribuição de lacunas) representa a forma

como os vasos preenchem o espaço no qual estão incorporados (Gould et al., 2011). Assim este método possui a capacidade de identificar as possíveis alterações vasculares não reveladas pelos métodos fractais. Os resultados obtidos neste recente trabalho mostra que não há diferença significativa entre a lacunaridade da vasculatura retiniana de pacientes sem e com a retinopatia diabética de grau 1,2 e 3.

A lacunaridade é um parâmetro capaz de distinguir diferentes estruturas fractais que possuem a mesma dimensão fractal, uma vez que descreve como os pixels estão organizados em toda a imagem. Isto é uma forma de medir a heterogeneidade da rede vascular. Este parâmetro tem sido utilizado para identificar alterações nas arteríolas e vênulas da retina (LANDINI et al., 1995), bem como para identificar a rede vascular sanguínea da retina com ambliopia (ȚĂLU et al., 2012).

5. Conclusão

As dimensões fractais e a lacunaridade mostram que não existem diferenças entre as redes vasculares retinianas de pacientes sem a retinopatia diabética e aqueles com diferentes graus de retinopatia diabética. Contudo, a dimensão de contagem por caixas mostrou que a rede vascular de pacientes com retinopatia diabética de grau 2 possui uma vascularização diferente da rede vascular de pacientes com retinopatia diabética de grau 3.

6. Agradecimento

Agradecimento a CAPES, FACEPE e CNPq.

7. Referência bibliográfica

ALBERTI K G M M, ZIMMET P F. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med** 1998; 15: 539-53.

ANTONETTI D.A., BARBER A.J., BRONSON S.K., FREEMAN W.M., GARDNER T.W., JEFFERSON L.S., KESTER M., KIMBALL S.R., KRADY J.K., LANOUE K.F., NORBURY C.C., QUINN P.G., SANDIRASEGARANE L., SIMPSON I.A. 2006. Diabetic retinopathy seeing beyond glucose-induced microvascular disease. **Diabetes**. 55, 2401-2411.

AVAKIAN A., KALINA R.E, SAGE E.H., RAMBHIA A.H., ELLIOTT K.E., CHUANG E.L., CLARK J.I. HWANG J.N., PARSONS-WINGERTER P. 2002. Fractal analysis of region-based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. **Curr Eye Res**. 24, 274–280.

BASSINGTHWAIGHTE J.B., LIEBOVITCH L.S., West B.J. 1994. Fractal Physiology. **Oxford University Press**. New York.

CAVALLARI M., FALCO T., FRONTALI M., ROMANO S., BAGNATO F., ORZI F. 2011. Fractal analysis reveals reduced complexity of retinal vessels in CADASIL. Plos one. 6, 1-4.

CHAWLA A, CHAWLA R, JAGGI S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20: 546-51.

CHE AZEMIN M.Z., KUMAR D.K., WONG T.Y., KAWASAKI R., MITCHELL P., and Wang J.J. 2011. Robust methodology for fractal analysis of the retinal vasculature. **IEEE Trans Med Imaging**. 30, 243 - 250.

CHEN C., SHAH C.P. 2011. Review of therapeutic advances in diabetic retinopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2, 39-53.

CHEUNG N., DONAGHUE K.C., LIEW G., ROGERS S.L., WANG J.J., LIM S.W., JENKINS A.J., HSU W., LEE M.L., WONG T.Y. 2009. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. **Diabetes Care**. 32, 106-110.

COSTA E.V.L., JIMENEZ G.C., BARBOSA C.T.F., NOGUEIRA R.A. 2013. Fractal analysis of extra-embryonic vascularization in japanese quail embryos exposed to extremely low frequency magnetic fields. **Bioelectromagnetics**. 34,114-121.

CRAWFORD T.N., ALFARO D.V., KERRISON J.B., JABLON E.P. 2009. Diabetic Retinopathy and Angiogenesis. **Curr Diabetes Rev.**; 5, 8-13.

DOUBAL F.N., MACGILLIVRAY T.J., PATTON N., DHILLON B., DENNIS M.S., WARDLAW J.M. 2010. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. **Neurology**; **74**, 1102 – 1107.

FAMILY F., MASTERS B.R., PLATT D.E. 1989. Fractal pattern formation in human retinal vessels. **Physica D**. 38, 98-103.

KUNICKI A.C.B., OLIVEIRA A.J., MENDONÇA M.B.M., BARBOSA C.T.F., NOGUEIRA R.A. 2009. Can the fractal dimension be applied for the early diagnosis of non-proliferative diabetic retinopathy? **Braz J Med Biol Res**. 42, 930-934.

GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, BEAGLEY J, LINNENKAMP U, SHAW J E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res Clin Pract** 2014; 103: 137-49.

GOULD D.J, VADAKKAN T.J., POCHÉ R.A., DICKINSON M.E. 2011. Multifractal and lacunarity analysis of microvascular morphology and remodeling. **Microcirculation**; 18, 136–151.

GREENE D A. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. **Am J Med** 1986; 80: 39-53.

MANCARDI D., VARETTO G., BUCCI E., MANIERO F., GUIOT C. 2008. Fractal parameters and vascular networks: Facts & artifacts. **Theor Biol Med Model**. 5,1–8.

MANDELBROT, B. 1983. The fractal geometry of nature. **Freeman**. New York.

MANDELBROT B. 1991. Objetos Fractais. **Gradiva** Lisboa,.

MONNIER L, MAS E, GINET C, MICHEL F, VILLON L, CRISTOL J P, COLETTE C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. **Jama** 2006; 295: 1681-87.

LANDINI G., MURRAY P.I., MISSON G.P. 1995. Local Connected Fractal Dimensions and Lacunarity Analyses of 60° Fluorescein Angiograms. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 13, 2749-2755.

PANENI F, BECKMAN J A, CREAGER M A, COSENTINO F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. **Eur Heart J** 2013 34: 2436-43.

PARSONS-WINGERTER P., ELLIOTT K.E., CLARK J.I., FARR A.G. 2000. Fibroblast growth factor-2 selectively stimulates angiogenesis of small vessels in arterial tree. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 20,1250–1256.

RAMALHO-SANTOS J, AMARAL S, OLIVEIRA P J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. **Curr Diabetes Rev** 2008 4: 46-54.

ȚĂLU Ș., VLĂDUȚIU C., POPESCU L. A, LUPAȘCU C. A, VESA Ș.C., ȚĂLU S.D. 2012. Fractal and lacunarity analysis of human retinal vessel arborisation in normal and amblyopic eyes. **HVM Bioflux**. 5, 45-51.

TREMOLADA G., DEL TURCO C., LATTANZIO R., MAESTRONI S., MAESTRONI A., BANDELLO F., ZERBINI G. 2012. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-vegf treatment. **Exp Diabetes Res**. 2012, 1-7.

WILMOT E, IDRIS I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. **Ther Adv in Chronic Dis** 2014; 5: 234-44.

WORLD HEALTH ORGANIZATION . GLOBAL REPORT ON DIABETES. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2016. available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>.