

CAPÍTULO 1

DA MATEMÁTICA À MEDICINA: A APLICAÇÃO DA ANÁLISE FRACTAL NA IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 05/02/2025

Renan Gabriel da Silva Ferreira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE

Ryan Cristian da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - PE

Jadyel Sherdelle Guedes do Nascimento

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE

Alison Jose da Silva

Departamento de Histologia e
Embriologia, Universidade Federal de
Pernambuco
Recife-PE

Brendha Shinayder Lima Sousa

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE

Juliana Lopes de Oliveira Barbosa

Pós-graduação em Biociência Animal,
Universidade Federal Rural de
Pernambuco
Recife - PE

Emilly Simões de Andrade Briano

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Clínica e Odontologia
Preventiva
Recife - PE

João Vitor da Silva

Pós-graduação em Biociência Animal,
Universidade Federal Rural de
Pernambuco
Recife - PE

Larissa Aguiar dos Santos Paiva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Enfermagem, Recife-
PE

Veridiana Câmara Furtado

Universidade de Pernambuco, Faculdade
de Enfermagem Nossa Senhora das
Graças
Recife - PE

Kalline Stephanny da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Clínica e Odontologia
Preventiva
Recife - PE

Luciana Regueira Silva

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE

Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho

Departamento de Bioquímica,
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE

Bruno Mendes Tenorio

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE

RESUMO: A análise fractal, descreve estruturas geométricas complexas e tem sido aplicada no diagnóstico de patologias, incluindo câncer, Alzheimer, doenças cardiovasculares e doenças hepáticas. A dimensão fractal quantifica a complexidade de tecidos, auxiliando na identificação de padrões anormais em imagens médicas e melhorando a precisão no diagnóstico. Métodos como o Box-Counting são utilizados para calcular a dimensão fractal, oferecendo uma percepção diferente sobre a morfologia de células e vasos sanguíneos. Essa técnica tem se mostrado promissora na detecção precoce e classificação de doenças, potencialmente transformando a prática clínica ao fornecer uma análise detalhada e quantitativa das estruturas biológicas.

PALAVRAS CHAVE: Dimensão Fractal; Diagnóstico; Câncer; Alzheimer; Patologia.

ABSTRACT: Fractal analysis, describes complex geometric structures and has been applied in the diagnosis of pathologies, including cancer, Alzheimer's, and cardiovascular diseases. Fractal dimension quantifies tissue complexity, aiding in the identification of abnormal patterns in medical images and improving diagnostic accuracy. Methods such as Box-Counting are used to calculate fractal dimension, providing insights into the morphology of cells and blood vessels. This technique has proven promising in the early detection and classification of diseases, potentially transforming clinical practice by providing detailed and quantitative analysis of biological structures.

KEYWORDS: Fractal Dimension; Diagnosis; Cancer; Alzheimer's; Pathology.

1 | INTRODUÇÃO

A análise fractal foi otimizada por Mandelbrot, que publicou informações sobre conjuntos de funções matemáticas utilizadas para descrever estruturas geométricas complexas, consolidando o termo “fractal”. A palavra “fractal” é derivada do latim “fractus”, que significa “fraturado” ou “quebrado” (KATO et al., 2020). Os fractais são estruturas parcialmente preenchidas no espaço que apresentam auto-similaridade em diferentes

escalas de comprimento. (ELKINGTON et al., 2022). A dimensão fractal é um número real que descreve como os detalhes de um objeto mudam em diferentes ampliações, sendo uma extensão das dimensões euclidianas tradicionais para permitir estados intermediários (YU; LAKSHMINARAYANAN, 2021).

Os cálculos da dimensão fractal são realizados a partir de imagens digitalizadas, necessitando, no entanto, de um pré-processamento dessas imagens para maior precisão (KATO et al., 2020). Com o correto processamento os fractais podem auxiliar no diagnóstico clínico, tais métodos podem ajudar na detecção de lesões patológicas ao localizar padrões anormais em imagens digitalizadas, quantificar as características das lesões e melhorar a eficiência na classificação de alterações associadas a doenças (CONG et al., 2020; MELO et al., 2022).

A análise fractal é aplicada em imagens médicas para avaliar textura e os padrões de tecidos, facilitando a diferenciação entre tecidos normais e anormais (LOPES; BETROUNI, 2009) Nos últimos anos, a análise fractal tem sido usada em aplicações de análise médica, como o reconhecimento de padrões e análise de texturas (QIN et al., 2020).

Dentre os métodos desenvolvidos para avaliar o grau de irregularidade de objetos fractais, encontra-se o método Box-Counting. Este método avalia a dimensão fractal de objetos fractais chamados fractais selvagens como artérias coronárias e tem sido aplicado para caracterizar e diagnosticar clinicamente o glaucoma, a vasculatura humana normal, tecidos de câncer de mama e outros (RODRIGUEZ et al., 2020).

2 | ANÁLISE FRACTAL NO DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO (CÂNCER)

Sabe-se que os cânceres surgem de modificações genéticas que, em alguns casos, alteram a estrutura da cromatina no núcleo celular, ocasionando mudanças morfológicas visíveis ao microscópio e relatada pelo patologista. Entretanto, métodos morfométricos hodiernos analisam a dimensão fractal, com potencial de ferramentas adicionais e objetivas para medir essas alterações estruturais, contribuindo para o diagnóstico de condições como melanomas, câncer de mama e linfomas (METZE, 2013).

A análise fractal fundamenta-se na irregularidade de estruturas que não possuem dimensões inteiras, como na geometria euclidiana, mas sim dimensões fracionárias que podem ser quantificadas por meio de técnicas específicas, como o método de contagem por caixas (box-counting). Assim, a dimensão fractal do núcleo celular poderia fornecer um valor número relacionado à lesão ou sua disseminação (METZE, 2013). Dessa maneira, o cálculo da dimensão fractal em análises histopatológicas surge como um dispositivo promissor para apoiar os profissionais no diagnóstico de diversos tipos de cânceres, criando cenários de valores de dimensão ao tipo de câncer e ao seu estágio de desenvolvimento (ALVES, 2022).

2.1 Análise Fractal no Diagnóstico Patológico (Alzheimer)

O Alzheimer surge como uma doença de maior prevalência entre idosos e é caracterizada como um tipo de demência degenerativa irreversível. Os sinais e sintomas mais comuns se relacionam à perda de memória e limitação de atividades cotidianas simples que os indivíduos eram capazes de realizar sozinhos. A tendência do Alzheimer é que os sintomas piorem, com o passar do tempo, e que a dependência familiar se torne maior. Atualmente, há uma certa dificuldade nas análises e determinação da DA em estágios leves, tanto pela parte dos profissionais, quanto pelos familiares que normalizam os sintomas sugestivos da doença (LÓPEZ-DE-IPÍÑA, 2013).

A análise fractal, ao ser empregada nesse processo de diagnóstico, é capaz de identificar, quantificar e diferenciar séries de modificações em indivíduos com DA. Estudos foram capazes de relacionar as análises fractais ao diagnóstico precoce do Alzheimer, utilizando a análise da fala e da resposta emocional do indivíduo como base para o resultado (LÓPEZ-DE-IPÍÑA, 2013). Além disso, as análises fractais, de acordo com pesquisas, também foram capazes de distinguir alterações a nível de substância branca cerebral, associar essas alterações irreversíveis à cognição do indivíduo, correlacionar a espessura cortical entre pacientes com Alzheimer e utilizar a análise fractal para investigar a similaridade entre sinais nervosos presentes em indivíduos saudáveis e doentes de uma forma mais minuciosa (GOTTLIEB, 2015). Portanto, observa-se a possibilidade de utilização dessa tecnologia tanto a nível fisiológico, quanto a nível comportamental, sendo benéfica para a identificação precoce da DA.

2.2 Análise Fractal no Diagnóstico Patológico (Doença cardiovascular).

As doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, são consequência de diversos fatores que configuram um certo padrão. Desse modo, estudos que utilizam análises fractais para auxiliar no diagnóstico de patologias referentes ao sistema circulatório têm se mostrado de grande valia para o entendimento de determinadas condições, como alterações na microvasculatura da retina. Parâmetros como idade, presença de diabetes mellitus, estilos de vida pouco saudáveis e exposição a substâncias tóxicas foram utilizados para entender o grau de impacto dessas condições e hábitos com a incidência de alterações patológicas a nível vascular, como estresse oxidativo e disfunção endotelial (LEMMENS et al., 2022).

Estudos que utilizaram fatores genéticos como parâmetro para análise fractal, demonstraram que algumas alterações na estrutura trabecular miocárdica podem predispor o desenvolvimento de determinadas condições, como infarto agudo do miocárdio. Isso ocorre devido a essas estruturas estarem intimamente relacionadas com a oxigenação de estruturas coadjuvantes à circulação coronariana. Desse modo, analisar alterações genéticas, como mutações nos genes TTN e TNNT2, que estão relacionados com a função sarcomérica e a morfogênese cardíaca), pode ser promissor, inclusive, para o diagnóstico

prévios de certas condições, tendo em vista que os genes ligados com cardiomiopatias primárias destacam vias moleculares importantes para a formação trabecular e função cardíaca em geral. (MEYER et al., 2020).

2.3 Análise Fractal da rede capilar da retina no diagnóstico de doenças neurodegenerativas

As doenças Neurodegenerativas são distúrbios causados pela perda gradativa de neurônios o que acaba levando as pessoas acometidas por esses males a perda da gradativa de funções motoras, além de outras limitações, entre essas condições é importante citar: a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla (DA PAZ, 2021). Além disso, essas doenças podem desencadear vários processos patológicos, tais como: stress oxidativo, neuroinflamação, disfunções mitocondriais, agregações de proteínas, além de causar perturbações do ambiente neuronal e desregulação homeostática do Sistema Nervoso Central (CARVALHO, 2021).

Deste modo, os olhos também apresentam manifestações patológicas em resposta a essas alterações, o que demonstra ainda mais a relação entre o sistema óptico e o sistema nervoso, de modo que alterações oculares podem ser associadas a alterações neurológicas. Assim, a análise da vascularização da retina fornece informações sobre o sistema nervoso de forma não invasiva (LEMMENS, 2020).

Com isso, além das ramificações dos vasos sanguíneos da retina apresentarem informações sobre o sistema nervoso, estudos também comprovaram que a complexidade da vascularização da retina é fractal. De maneira que a dimensão fractal é um parâmetro importante para a descrever a vascularização da retina, dessa forma, as imagens obtidas precisam ser processadas para evidenciar a árvore vascular da retina (YU; LAKSHMINARAYANAN, 2021).

Dessa forma, a análise fractal da árvore vascular da retina pode observar alterações na densidade de esqueleto capilar retiniano, na perfusão, na complexidade capilar em todos os quadrantes analisados em indivíduos com a doença de Parkinson, demonstrando que a análise fractal da capilaridade da retina pode ser um ótimo indicador da doença de Parkinson (SHI et al., 2020). Além disso, Ma et al. (2021) em seu trabalho demonstra que pessoas que possuem a doença de Parkinson apresentam vênulas retinianas mais tortuosas em comparação a pessoas que não possuem essa condição.

De modo semelhante ao Parkinson a doença do Alzheimer também afeta a retina além do sistema nervoso, ademais o Alzheimer pode causar alterações na retina antes mesmo de causar danos cerebrais, o que demonstra a importância da análises da retina na identificação precoce do Alzheimer (Zhang et al., 2022). A análise de fractal de pacientes com Alzheimer mostrou que pessoas com essa condição apresentavam maior complexidade da árvore capilar da retina, demonstrando a potencialidade desse tipo de

análise na identificação precoce do Alzheimer (PEAD et al., 2023).

Por fim, os parâmetros utilizados para avaliar o desenvolvimento do Alzheimer e do Parkinson também podem ser aplicados para acompanhar a evolução da esclerose múltipla que também é uma doença neurodegenerativa. A análise da densidade volumétrica dos vasos da rede vascular da retina e do plexo vascular superficial de pacientes com esclerose múltipla demonstrou alterações ao serem comparados com pessoas que não tinham a condição, demonstrando assim que a análise da complexidade da árvore vascular da retina por meio do método fractal pode auxiliar no acompanhamento da progressão da doença (JIANG et al., 2020)

2.4 Análise fractal no diagnóstico fibrose hepática

A fibrose hepática é uma resposta gerada como resultado da lesão hepática crônica devida a vários fatores, como o consumo de álcool, a esteatohepatite não alcoólica, hepatite viral [hepatite B e hepatite C], doença hepática gorda não alcoólica e doenças colestáticas do fígado (AYDIN;AKÇALI, 2018). Esta condição está associada a um processo inflamatório sustentado que leva à formação de tecido cicatricial, afetando a função vital do tecido hepático e aumentando a sua rigidez (PRIETO-VÁZQUEZ et al., 2023). A evolução da fibrose eventualmente leva à cirrose, que é atormentada por outras complicações, incluindo carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiência hepática, deixando o transplante de fígado como a única terapia (BERUMEN et al., 2020).

A avaliação histológica da doença hepática tem sido a base da tomada de decisão terapêutica e do prognóstico na doença hepática crônica há décadas. A biópsia hepática ainda é o padrão estabelecido para avaliação do estágio de lesão, inflamação e fibrose (KEYUR; GIADA., 2020).

Segundo Diguardi (2005), é necessário desenvolver métodos morfométricos mais rigorosos e objetivos, capazes de fornecer escalares para a quantificação métrica de estruturas inflamatórias em uma amostra de biópsia hepática.

Com isso, surgem as aplicações dos métodos fractais. As ilhotas de colágeno que constituem a fibrose parecem ser difíceis de medir em todos os graus de ampliação devido às suas formas altamente irregulares. Além disso, não possuem uma medida única porque, a cada ampliação (escala), sua forma muda com a adição de novos detalhes que são imperceptíveis em escalas menores. Mandelbrot denominou esses corpos irregulares de objetos fractais. (DIGUARDI et al., 2006).

Sendo assim, a dimensão fractal pode descrever diferenças quantitativas até sutis na suavidade das configurações de objetos naturais com propriedades fractais, sendo possível descrever até a fase do processo inflamatório com base no espaço fractal ocupado pelas células inflamatórias. (DIGUARDI et al., 2005).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise fractal é uma ferramenta promissora no diagnóstico de patologias, especialmente em oncologia, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares. Ela quantifica estruturas complexas, como células cancerígenas e redes vasculares, fornecendo informações detalhadas além da morfologia tradicional. No câncer, auxilia na avaliação da agressividade tumoral e diferenciação de tecidos. Em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, permite a detecção precoce de alterações cerebrais e retinianas, possibilitando intervenções antecipadas. Na área cardiovascular, ajuda a identificar alterações estruturais ligadas a doenças como aterosclerose e infarto. Dessa forma, a análise fractal surge como uma tecnologia complementar valiosa, capaz de transformar o diagnóstico e o tratamento de diversas patologias ao fornecer uma análise detalhada e quantitativa das estruturas biológicas, potencialmente melhorando os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVES, Bruno Eduardo Arruda. **Análise fractal como ferramenta complementar no diagnóstico de carcinoma mucoepidermóide e carcinoma espinocelular oral.** 2022. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ALVIM, A. K. M.; FRANCISCO, F. R.; SOUTO, F. J. D.; CARVALHO-FILHO, R. J.; FERREIRA, P. R. A. **Análise econômica dos métodos de avaliação da fibrose hepática clinicamente significativa em pacientes com hepatite C crônica no sistema público de saúde.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, São Paulo, v. 27, supl. 1, p. 103066, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103066>.

Aydin MM, Akçalı KC. **Liver fibrosis.** Turk J Gastroenterol 2018; 29: 14-21

Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. **Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications.** WIREs Mech Dis. 2021; 13:e1499. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>

CARVALHO, A. C. P. Q. G. **Doenças neurodegenerativas: uma visão gliocêntrica.** 2021. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.

CONG, L.; FENG, W.; YAO, Z.; ZHOU, X.; XIAO, W. **Deep learning model as a new trend in computer-aided diagnosis of tumor pathology for lung cancer.** Journal of Cancer, v. 11, p. 3615–3622, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.43268>.

DAPAZ, E. G.; DASILVAMENDES, D. D. J.; BRITO, S. N.; BARBOSA, W. O. **Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo.** Revista Neurociências, v. 29, p. 1-11, 2021.

Dioguardi N, Franceschini B, Russo C, Grizzi F. **Computer-aided morphometry of liver inflammation in needle biopsies.** World J Gastroenterol. 2005 Nov 28;11(44):6995-7000. doi: 10.3748/wjg.v11.i44.6995. PMID: 16437605; PMCID: PMC4717043.

Dioguardi N, Grizzi F, Franceschini B, Bossi P, Russo C. **Liver fibrosis and tissue architectural change measurement using fractal-rectified metrics and Hurst's exponent.** World J Gastroenterol. 2006 Apr 14;12(14):2187-94. doi: 10.3748/wjg.v12.i14.2187. PMID: 16610019; PMCID: PMC4087644.

ELKINGTON, L.; ADHIKARI, P.; PRADHAN, P. **Fractal dimension analysis to detect the progress of cancer using transmission optical microscopy.** *Biophysica*, v. 2, p. 59–69, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biophysica2010005>.

GOTTLIEB, M. G. V. **Da teoria do Big Bang à geometria fractal: uma reflexão sistêmica para a doença de Alzheimer.** *PAJAR - Pan-American Journal of Aging Research*, v. 3, n. 1, p. 22–28, 2015. DOI: <https://doi.org/10.15448/2357-9641.2015.1.22690>.

Jiang, H., Gameiro, G. R., Liu, Y., Lin, Y., Hernandez, J., Deng, Y., ... & Wang, J. (2020). **Visual function and disability are associated with increased retinal volumetric vessel density in patients with multiple sclerosis.** *American journal of ophthalmology*, 213, 34-45.

Keyur Patel, Giada Sebastiani, **Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis.** *JHEP Reports*, Volume 2, Issue 2, 2020, 100067, ISSN 2589-5559, <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067>.

KATO, C. N.; BARRA, S. G.; TAVARES, N. P.; AMARAL, T. M.; BRASILEIRO, C. B.; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G. **Use of fractal analysis in dental images: a systematic review.** *Dentomaxillofacial Radiology*, v. 49, n. 2, p. 20180457, fev. 2020. DOI: 10.1259/dmfr.20180457.

Lemmens, S., Devulder, A., Van Keer, K., Bierkens, J., De Boever, P., & Stalmans, I. (2020). **Systematic review on fractal dimension of the retinal vasculature in neurodegeneration and stroke: assessment of a potential biomarker.** *Frontiers in neuroscience*, 14, 16.

LEMMENS, Sophie *et al.* **Age-related changes in the fractal dimension of the retinal microvasculature, effects of cardiovascular risk factors and smoking behaviour.** *Acta Ophthalmologica* , v. 100, n. 5, p. 1112-1119, 2022.

LOPES, R.; BETROUNI, N. **Fractal and multifractal analysis: a review.** *Medical Image Analysis*, v. 13, n. 4, p. 634-649, 2009.

LOPEZ-DE-IPÍÑA, Karmele *et al.* **On the Selection of Non-Invasive Methods Based on Speech Analysis Oriented to Automatic Alzheimer Disease Diagnosis.** *Sensors*, v., 13, p. 6730-6745, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3390/s130506730>.

Ma, J. P., Robbins, C., Pead, E., McGrory, S., Hamid, C., Grewal, D. S., ... & Fekrat, S. (2021). **Retinal vascular changes in Parkinson's disease on ultra-widefield retinal imaging.** *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 62(8), 1779-1779.

MEYER, Hannah V. *et al.* **Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart.** *Nature*, v. 584, n. 7822, p. 589-594, 2020.

METZE, K. **Fractal dimension of chromatin: potential molecular diagnostic applications for cancer prognosis.** *Expert Review of Molecular Diagnostics*, v. 13, n. 7, p. 719-735, 2013.

PRIETO-VÁZQUEZ, A. Y.; CUAUTLE-ESTRADA, A.; GRAVE-CAPISTRÁN, M. A.; RAMÍREZ, O.; TORRES-SANMIGUEL, C. R. **Fractal analysis and FEM assessment of soft tissue affected by fibrosis.** *Fractal and Fractional*, Basel, v. 7, n. 9, p. 661, 2023.

QIN, J.; PUCKETT, L.; QIAN, X. **Image Based Fractal Analysis for Detection of Cancer Cells.** In: IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOINFORMATICS AND BIOMEDICINE (BIBM), 2020, Seoul, Korea (South). Anais [...] New York: IEEE, 2020. p. 1482-1486. DOI: 10.1109/BIBM49941.2020.9313176.

RODRIGUEZ, Javier Oswaldo; GRISALES, Carlos; BARRIOS, Freddy; CORREA, Sandra; PRIETO, Signed; JATTIN, Jairo; RUIZ, Jhon. **Application of Fractal and Euclidean Methods to Differentiate Normal and Neoplastic Thyroid Cells.** *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, v. 41, n. 6, p. 874-878, 2020. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_204_19.

Shi, C., Chen, Y., Kwapon, W. R., Tong, Q., Wu, S., Zhou, Y., ... & Ye, H. (2020). **Characterization by fractal dimension analysis of the retinal capillary network in Parkinson disease.** *Retina*, 40(8), 1483-1491.

WAGNER, Siegfried K. et al. Associação entre características retinianas de imagens multimodais e esquizofrenia. *JAMA Psychiatry*, v. 80, n. 5, p. 478-487, 2023.

YU, S.; LAKSHMINARAYANAN, V. **Fractal dimension and retinal pathology: a meta-analysis.** *Applied Sciences*, v. 11, p. 2376, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/app11052376>.

ZHANG, J.; SHI, L.; SHEN, Y. The retina: **A window in which to view the pathogenesis of Alzheimer's disease.** *Ageing Research Reviews*, v. 77, p. 101590, 2022.