



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS - RECIFE

RENAN GABRIEL DA SILVA FERREIRA

Desenvolvimento de métodos de detecção assistidos por computador:

**Uso de análises não lineares para quantificação de alterações
na deposição espacial de colágeno em glomérulos renais.**

RECIFE

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCIÊNCIAS - RECIFE

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

RENAN GABRIEL DA SILVA FERREIRA

Desenvolvimento de métodos de detecção assistidos por computador:

**Uso de análises não lineares para quantificação de alterações
na deposição espacial de colágeno em glomérulos renais.**

TCC apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Bruno Mendes Tenorio
Coorientadora: Jennyfer Martins de Carvalho

RECIFE

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Ferreira, Renan Gabriel da Silva.

Desenvolvimento de métodos de detecção assistidos por computador: Uso de análises não lineares para quantificação de alterações na deposição espacial de colágeno em glomérulos renais. / Renan Gabriel da Silva Ferreira. - Recife, 2025.

40 p. : il.

Orientador(a): Bruno Mendes Tenorio

Cooorientador(a): Jennyfer Martins de Carvalho

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2025.

10.

Inclui referências, apêndices.

1. Dimensão Fractal. 2. Multifractal. 3. OUU. 4. Doença renal crônica. I. Tenorio, Bruno Mendes. (Orientação). II. Carvalho, Jennyfer Martins de. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

RENAN GABRIEL DA SILVA FERREIRA

Desenvolvimento de métodos de detecção assistidos por computador:

**Uso de análises não lineares para quantificação de alterações
na deposição espacial de colágeno em glomérulos renais.**

TCC apresentado ao Curso de Ciências
Biológicas Bacharelado da Universidade
Federal de Pernambuco, Centro de
Biociências, como requisito para a
obtenção do título de Bacharel em
Ciências Biológicas.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno Mendes Tenorio (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Msc. José Anderson Da Silva Gomes
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dra. Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho a Deus por
nortear a minha vida e ser a razão de tudo.

Aos meus pais, irmão, pelo exemplo,
incentivo, amor, proteção, carinho, cuidado e
apoio.

Aos meus amigos, que me ajudaram a
chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ângela e Francisco, pela dedicação, amor e apoio constantes durante toda a minha trajetória acadêmica. Sou imensamente grato por terem sido minha base e inspiração. Sem vocês, essa conquista não seria possível.

A minha avó, Alian, por todo carinho, força e amor, que sempre serviu de inspiração para mim.

Ao meu irmão, Ricardo, por sua companhia, amizade e apoio, sempre me motivando a seguir em frente.

Ao meu orientador, Bruno, que sempre me auxiliou e esteve presente sempre que necessitei, contribuindo com o desenvolvimento do trabalho.

A professora Fernanda, sou imensamente grato por ter aberto as portas do laboratório, pela dedicação e orientação durante esta caminhada.

A Anderson, Maria Luísa e Jennyfer que sempre me auxiliaram e me ajudaram desde meus primeiros passos na UFPE

Ao CNPq, que me proporcionou desenvolver uma pesquisa ainda durante a graduação.

A Laura, Julieta e Alice, minha família dentro da faculdade, com quem compartilhei momentos de alegria, desafios e superações. Obrigado por estarem sempre ao meu lado, tornando essa jornada especial.

Por fim, quero agradecer a todos os meus amigos que a graduação me deu e que proporcionaram momentos de felicidade nessa árdua caminhada. Agradeço de coração por cada palavra de encorajamento, cada gesto de apoio e por acreditarem em mim em todos os momentos.

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais causas de mortalidade no mundo, comumente associada ao aumento de fatores de risco como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão e doenças infecciosas. O avanço de tecnologias para diagnóstico tem se mostrado essencial para aumentar a precisão e consistência na detecção e classificação das lesões associadas à DRC, incluindo sistemas assistidos por computador que utilizam análises quantitativas de imagens. Esses sistemas contribuem para uma melhor acurácia de detecção. Métodos matemáticos têm sido aplicados para caracterizar estruturas biológicas complexas, quantificando alterações difíceis de serem detectadas por métodos convencionais. Assim, o presente trabalho objetivou usar a dimensão fractal, lacunaridade e multifractal como ferramentas para avaliar a distribuição de colágeno na barreira de filtração glomerular após indução da DRC por obstrução ureteral unilateral (OUU) em ratos. Os resultados mostraram que a dimensão fractal conseguiu detectar diferença estatística entre a distribuição espacial de colágeno nos glomérulos do grupo controle e lesionado por OUU. A lacunaridade também demonstrou diferença estatística entre os grupos experimentais. A análise multifractal demonstrou diferença estatística entre o grupo controle e OUU nos parâmetros D_q , $f(\alpha)$ e α . Em conclusão, a aplicação de algoritmos usando a dimensão fractal, lacunaridade e multifractal em softwares e sistemas de inteligência artificial para análises microscópicas pode representar uma alternativa eficiente e de baixo custo para melhorar a detecção de danos nos glomérulos renais.

Palavras-chave: dimensão fractal, multifractal, OUU, DRC.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading global causes of mortality, affecting millions of individuals worldwide, partially driven by increasing risk factors such as obesity and diabetes mellitus. While diabetes and hypertension are the main causes globally, infectious diseases linked to poor sanitation are a significant factor in low-income countries. Technological advancements in diagnostics are crucial for improving accuracy and consistency in detecting and classifying CKD-associated lesions, including computer-assisted systems utilizing quantitative image analyses. These systems enhance diagnostic precision, reduce subjectivity, and allow for lesion classification by severity, aiding in better disease understanding and patient prognosis. Mathematical methods, such as fractal analysis, have been applied to characterize complex biological structures and quantify changes not easily detected by conventional geometries. Tools such as fractal dimension, lacunarity, and multifractal analysis provide morphological insights into renal tissue, such as collagen distribution within the glomerular filtration barrier, suggesting their potential as viable markers for automated renal analysis. In conclusion, the integration of mathematical algorithms in artificial intelligence systems for microscopic analysis represents a cost-effective and efficient approach to enhancing healthcare services, particularly in resource-limited settings, contributing to more accurate diagnoses and improved outcomes for CKD patients.

Keywords: fractal dimension, multifractal, UUO, CKD

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Anatomia do sistema urinário	Página: 15
Figura 2. Estrutura interna do rim	Página: 16
Figura 3. Estrutura do Néfron	Página: 16
Figura 4. Tubos contorcidos proximal e distal	Página: 17
Figura 5. Micrografias de glomérulos do grupo controle (A e B) e glomérulos do grupo lesionado por obstrução (C e D) antes e após o processamento, segmentação e binarização da imagem	Página: 29
Figura 6. Dimensão fractal (A) e Lacunaridade (B) da distribuição espacial de colágeno em glomérulos renais nos grupos controle e lesionados por obstrução (OUU). * indica diferença significativa ($p<0.05$).	Página: 30
Figura 7. Análise multifractal mostrando os gráficos: A) dimensão generalizada DQ, B) $F(\alpha)$, e C) α em função de q analisando a distribuição de colágeno em glomérulos de ratos adultos controle e expostos a obstrução ureteral unilateral. * indica diferença significativa ($p<0.05$).	Página: 31

LISTA DE ABREVIACÕES

DRC	Doença Renal Crônica
DF	Dimensão Fractal
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
CAD	Diagnostico Assistido por Computador
EEG	Eletroencefalografia
OUU	Obstrução Ureteral Unilateral
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Sumário

Sumário	121
1. INTRODUÇÃO	122
2. REVISÃO DE LITERATURA	144
2.1 Sistema Urinário	144
2.2 O Rim	155
2.3 Doença Renal Crônica	1919
2.4 Histopatologia DRC	200
2.5 Métodos de detecção assistidos por computador	211
2.6 Dimensão fractal e lacunaridade	233
2.7 Multifractal	244
3. OBJETIVOS	255
3.1 Objetivo Geral	255
3.2 Objetivos Específicos	255
4. METODOLOGIA	255
4.1 Desenho Experimental	25
4.2 Segmentação das imagens	266
4.5 Modelo Estatístico	299
5. RESULTADOS	29
5.1 Segmentação das imagens	29
5.2 Multifractal	300
6. DISCUSSÃO	311
7. CONCLUSÃO	322
8. REFERÊNCIAS	322

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) emergiu como uma das principais causas de morte e sofrimento no século 21. Devido ao aumento dos fatores de risco, tais como obesidade e diabetes mellitus, o número de pacientes afetados pela DRC também tem aumentado (Kovesdy, 2022). As principais causas de DRC são diabetes mellitus e hipertensão arterial, seguidas das glomerulopatias. Outro fator que se destaca, principalmente em países de baixa renda, são as doenças infecciosas, resultado do saneamento deficiente (Albuquerque et al., 2022). A doença emergiu como uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, sendo uma das doenças não transmissíveis que mostraram aumento nas mortes associadas nas últimas duas décadas. O elevado número de indivíduos afetados e o impacto adverso significativo da doença renal crônica devem motivar esforços para uma melhor prevenção e tratamento (Kovesdy, 2022).

O desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e classificação de severidade dos danos teciduais vêm fornecendo informações adicionais sobre os processos patológicos que acometem os pacientes, permitindo uma ação terapêutica mais eficiente (Kovesdy, 2022). A detecção correta de doenças vem emergindo como uma prioridade global no cuidado à saúde do paciente (WHO, 2016). Com o avanço tecnológico, várias ferramentas vêm sendo desenvolvidas e aplicadas para melhorar a eficiência das detecções, fornecendo informações adicionais sobre os processos patológicos que acometem os pacientes (Lee et al., 2017). Entre eles, os métodos de detecção assistidos por computador se destacam e podem ser definidos como uma série de procedimentos que utilizam resultados de análises quantitativas automatizadas de imagens para o auxílio na tomada de decisões. Vale ressaltar que, o computador é uma ferramenta para obtenção de informações adicionais para embasar o fechamento de um diagnóstico específico, melhorando sua acurácia e dando consistência na interpretação da imagem da lesão causada por uma doença (Azevedo-Marques, 2001; Peng et al., 2013). Os sistemas de detecção assistidos por computador podem auxiliar na detecção de lesões patológicas a partir da localização de padrões anormais por varredura da imagem pelo computador; ou ainda pode quantificar características da imagem da lesão e classificar para graus de severidade, o que auxilia um melhor entendimento da doença, diagnóstico e prognóstico para o paciente, reduzindo a subjetividade e

melhorando a eficiência das classificações das alterações associadas às doenças (Azevedo-Marques, 2001; Kleiner et al., 2005; Tiwari et al., 2017).

Estudos mostram que países de alta renda podem apresentar 5% de erros de diagnóstico. Em países de rendas baixa e média, pode haver desafios maiores de erros de diagnóstico devido ao acesso limitado a ferramentas de testes diagnósticos, escassez de profissionais de cuidados primários ou especialistas qualificados (WHO, 2016). Portanto, métodos auxiliares que aumentem a eficiência das detecções podem melhorar a qualidade dos serviços de saúde, em especial, se estes métodos apresentarem baixo custo, o que possibilita sua ampla difusão dentro dos serviços de saúde. Com isso, a utilização de algoritmos matemáticos aplicáveis a softwares de computador para detectar alterações é uma alternativa interessante por serem uma ferramenta de baixo custo, eficiente e amplamente distribuída ao redor do mundo (Tenorio et al., 2017; Melo et al., 2022).

Os organismos vivos são muito complexos e irregulares, muitas vezes métodos convencionais não são suficientes para descrever suas características. Nesses casos, os métodos matemáticos podem caracterizar estas estruturas e quantificar alterações difíceis de serem identificadas (Nimkerdphol and Nakagawa, 2008; Pessoa et al., 2015). Por exemplo, os métodos fractais não lineares podem quantificar estruturas que não podem ser descritas pela dimensão Euclidiana (inteira), que considera linhas, planos e espaços tridimensionais. A dimensão fractal mensura quanto do espaço é preenchido por uma estrutura irregular, por exemplo, a distribuição de vasos sanguíneos no tecido (Costa et al., 2013) ou formato de células cancerosas (Santos et al., 2024). Portanto, os métodos fractais permitem a medida de estruturas não-quantificáveis pela geometria convencional euclidiana (Tenorio et al., 2017).

Os diagnósticos utilizando microscopia são amplamente utilizados para a identificação de diversas doenças, porém, este diagnóstico depende da avaliação subjetiva da imagem dos tecidos formada no microscópio óptico, o que pode estar sujeito a uma grande diversidade de fatores. Assim, as análises fractais associadas a patologia diagnóstica, conseguem proporcionar a obtenção de mais informações quantitativas que podem ser úteis para um melhor entendimento das doenças (Chang et al., 2013; Hipp et al., 2011).

(Diminuir tamanho dos parágrafos) (usar referências mais atuais)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sistema Urinário

O sistema urinário desempenha funções essenciais para a excreção, eliminando resíduos orgânicos produzidos pelas células em todo o corpo (Martini, Timmons, Tallitsch, 2009). Ele é composto por dois rins, dois ureteres, uma bexiga urinária e uma uretra (Figura 1) (Nascimento, 2020). Após a filtração do sangue pelos rins, a maior parte da água e muitos solutos são devolvidos à corrente sanguínea, enquanto os resíduos e o excesso de água formam a urina (Tortora & Derrickson, 2017).

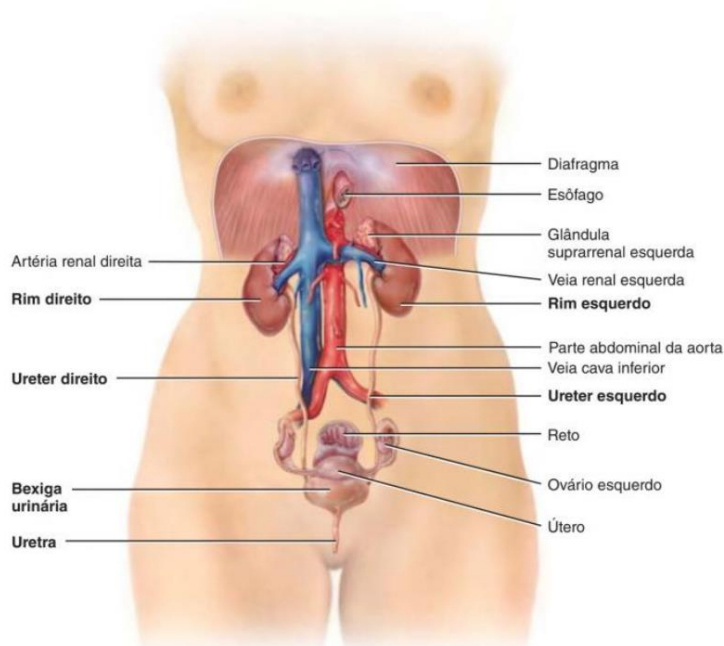
Os rins realizam o papel principal no funcionamento do sistema urinário, enquanto os demais órgãos atuam como vias de transporte ou locais de armazenamento temporário. Além de filtrar o sangue, os rins ajudam a manter a homeostase corporal por meio da regulação dos níveis de íons, do volume e pressão sanguínea, do equilíbrio do pH, da produção de hormônios e da eliminação de resíduos (Tortora & Derrickson, 2017).

Os ureteres são tubos musculares de aproximadamente 25 a 30 cm de comprimento que transportam a urina dos rins até a bexiga. São retroperitoneais e divididos em três partes: a porção abdominal, que se estende da pelve renal até os vasos ilíacos; a porção pélvica, que percorre a pelve menor até a bexiga; e a porção intramural, que atravessa a parede vesical obliquamente, prevenindo o refluxo urinário. Sua parede possui três camadas: mucosa (epitélio de transição), muscular (responsável pelo peristaltismo) e adventícia. (Nascimento, 2020).

A bexiga urinária, um órgão muscular e oco, armazena temporariamente a urina. Nos homens, ela está localizada entre o reto e a sínfise púbica; nas mulheres, encontra-se inferior ao útero e à frente da vagina. O tamanho da bexiga varia conforme o grau de distensão, podendo conter cerca de um litro de urina quando cheia (Martini, Timmons, Tallitsch, 2009). As paredes da bexiga urinária são formadas principalmente pelo músculo detrusor. Em direção ao colo da bexiga masculina, as fibras musculares formam o músculo esfíncter interno da uretra involuntário. Esse esfíncter se contrai durante a ejaculação para evitar a ejaculação retrógrada (refluxo ejaculatório) do sêmen para a bexiga urinária (Moore; Dalley; Agur, 2018).

A uretra, última estrutura do sistema urinário, é formada por um pequeno tubo que conecta a base da bexiga ao exterior do corpo, permitindo a eliminação da urina (Tortora & Derrickson, 2017).

Figura 1: Anatomia do sistema urinário



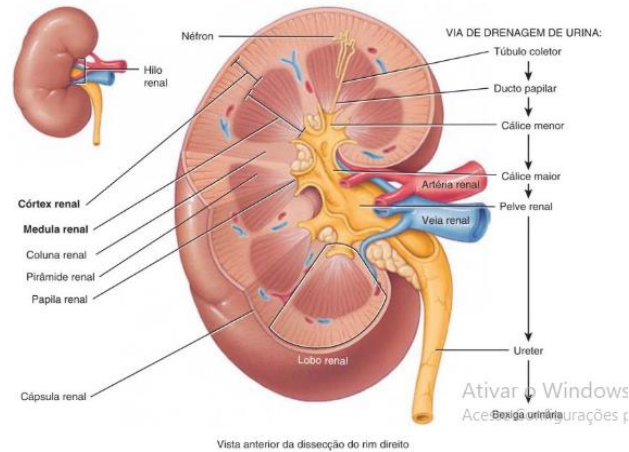
Fonte: Corpo Humano – Fundamentos de Anatomia e Fisiologia, 10ª Edição, 2017.

2.2 O Rim

O rim é um órgão duplo situado na região retroperitoneal, entre a décima segunda vértebra torácica e a terceira vértebra lombar. Sua forma se assemelha a um grande grão de feijão. O rim direito está posicionado um pouco mais abaixo devido à presença do fígado. Em adultos normais, suas dimensões são de aproximadamente 12 cm de comprimento, 6 cm de largura e 3 cm de espessura, com um peso variando entre 150 e 170 gramas (Rodriguez, 2023).

O parênquima renal é dividido em duas regiões principais: o córtex e a medula. O córtex apresenta uma textura granulosa, resultado da presença de estruturas como os glomérulos, túbulos proximais e distais, túbulos coletores corticais e capilares peritubulares adjacentes. Já a medula é composta por estruturas em formato de pirâmides, caracterizadas por um padrão listrado devido às alças longas de Henle e aos túbulos coletores medulares que as formam (Chmielewski, 2003).

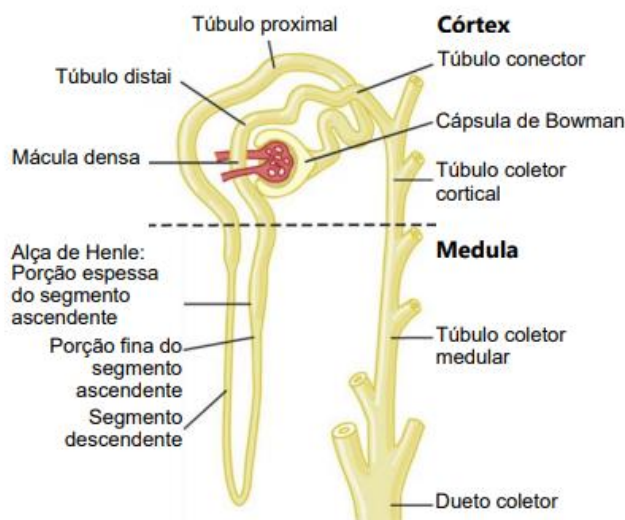
Figura 2: Estrutura interna do rim



Fonte: Corpo Humano – Fundamentos de Anatomia e Fisiologia, 10ª Edição, 2017.

O rim é envolvido por três camadas: a cápsula fibrosa, a cápsula adiposa e a cápsula renal, e sua estrutura pode ser dividida em duas regiões principais, o córtex e a medula (Nascimento, 2020). Cada rim possui aproximadamente 800 mil a 1 milhão de néfrons, que são unidades funcionais responsáveis pela formação da urina. No entanto, o rim não é capaz de regenerar novos néfrons. Assim, lesões, doenças ou o envelhecimento levam a uma redução gradual no número dessas unidades. Cada néfron possui um conjunto de capilares, conhecido como glomérulo, onde grandes volumes de líquido são filtrados do sangue (Guyton; Hall, 2011).

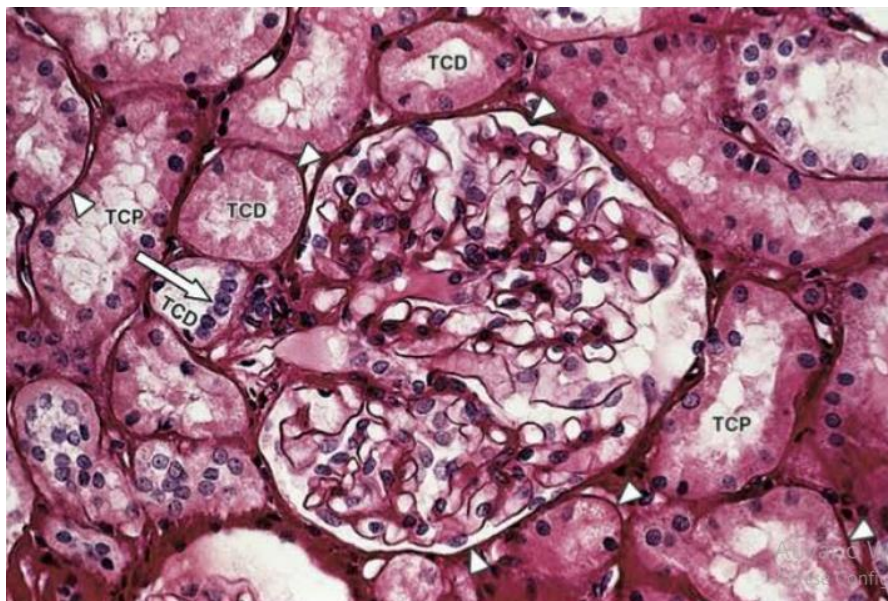
Figura 3: Estrutura do néfron



Fonte: GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

Os capilares glomerulares possuem alta porosidade na camada endotelial e uma membrana basal em malha, permitindo grande permeabilidade e filtragem eficiente devido à pressão intracapilar (Chmielewski, 2003). O líquido filtrado é direcionado para a cápsula de Bowman e, em seguida, ao túbulo proximal, que contém células cúbicas especializadas na reabsorção de água e solutos, com microvilosidades que aumentam a superfície de contato (Guyton; Hall, 2011; Madrazo-Ibarra; Vaitla, 2017). Na alça de Henle, o ramo descendente promove a reabsorção de água, enquanto os ramos ascendentes reabsorvem sódio e cloro por transporte ativo (Nascimento, 2020). O túbulo distal ajusta a composição e volume da urina, enquanto os ductos coletores, formados pela união de ductos menores, conduzem a urina à pelve renal, recebendo filtrado de milhares de néfrons por ducto (Greenberg, 2009; Guyton; Hall, 2011).

Figura 4: Tubos contorcidos proximal e distal



Fonte: Junqueira e Carneiro, J. *Histologia Básica: Texto e Atlas*. 12. ed.

O rim é tradicionalmente considerado uma glândula exócrina, produzindo urina para regular os volumes e a composição dos fluidos corporais, além de excretar resíduos nitrogenados. Eles secretam hormônios, como calcitriol, eritropoetina e renina na circulação e, portanto, estão essencialmente envolvidos na regulação de uma variedade de processos, que vão desde a formação óssea até a eritropoiese (Kurt, Kurtz, 2015).

A produção de calcitriol, também conhecido como 1,25-dihidroxitamina D, é um dos exemplos mais notáveis das funções endócrinas renais. Este metabólito ativo da vitamina D é sintetizado nos túbulos proximais renais e desempenha um papel essencial na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo. O calcitriol, ao se ligar ao receptor de vitamina D (VDR), regula a expressão de diversos genes responsáveis pela absorção de cálcio no intestino, reabsorção renal de cálcio e manutenção da densidade óssea (Dusso et al., 2005). Em indivíduos com doença renal crônica (DRC), a capacidade de produção de calcitriol é progressivamente reduzida, levando a distúrbios do metabolismo ósseo e alterações no eixo hormonal da vitamina D (Huang et al., 2023). Outro importante hormônio produzido pelo rim é a eritropoietina, que regula a eritropoiese ao estimular a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea. A síntese de eritropoietina ocorre principalmente nas células intersticiais do córtex renal em resposta a estados de hipóxia. (Donnelly, 2001).

Outro componente essencial das funções endócrinas do rim é a renina, uma enzima que desempenha um papel crucial na regulação da pressão arterial e no equilíbrio. A liberação de renina catalisa a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, que posteriormente é convertida em angiotensina II, um potente vasoconstritor, pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II não apenas aumenta a pressão arterial, mas também estimula a liberação de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, promovendo a reabsorção de sódio e água pelos rins, contribuindo para a homeostase do volume intravascular (Kurtz, 2012). Distúrbios no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), como hiperatividade do sistema devido à secreção excessiva de renina, estão associados a condições como hipertensão renovascular e insuficiência cardíaca (Crowley; Coffman, 2012).

2.3 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é uma condição em que ocorre uma perda progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) ao longo de um período superior a três meses. Geralmente não apresenta sintomas físicos em sua fase inicial. Em 2016, a DRC afetou cerca de 753 milhões de pessoas em todo o mundo (Wang, Chakraborty, Chakraborty, 2021). Diabetes e hipertensão são as principais causas da DRC em países desenvolvidos e em várias nações em desenvolvimento. Contudo, em algumas regiões, outros fatores predominam. Por exemplo, na Ásia e na África Subsaariana, a glomerulonefrite e causas não identificadas são mais frequentes (Vivekanad et al., 2013).

De acordo com o Ministério da Saúde (2023). No Brasil, a DRC é vista como uma questão de grande relevância para a saúde pública, atingindo cerca de 10% da população. Entre 2019 e 2023, houve um aumento de 152,81% nos registros de atendimentos na Atenção Primária à Saúde (APS), com destaque para as regiões Sudeste e Sul. A DRC é uma preocupação significativa tanto pelo número de pessoas afetadas quanto pelos elevados custos do tratamento, especialmente quando as estratégias de prevenção não são adequadamente aplicadas (Luyckx, 2020).

A doença é definida como a presença de alterações persistentes na estrutura ou na função dos rins, ou ambas, com consequências para a saúde do indivíduo (KDIGO, 2024). Exemplos de anomalias estruturais incluem cistos, tumores, malformações e atrofia, frequentemente detectados em exames de imagem. Por outro lado, a disfunção renal pode ser identificada por sintomas como hipertensão, edema, mudanças na produção ou qualidade da urina e atraso no crescimento infantil (Romagnani, 2017). A detecção precoce da DRC é essencial para iniciar tratamentos que possam retardar a progressão da doença e prevenir complicações graves em estágios avançados (Rashed et al., 2021).

As complicações mais comuns incluem anemia, provocada pela redução na produção de eritropoetina pelos rins, menor sobrevivência das hemácias, deficiência de ferro e doenças ósseas decorrentes de distúrbios no metabolismo de cálcio, fosfato e vitamina D (Webster et al., 2017). Além disso, as biópsias renais fornecem evidências definitivas da DRC, mostrando alterações estruturais significativas, como

atrofia tubular, que resulta da redução da massa tubular, perda de células epiteliais e aumento do espaço intersticial. A presença de fibrose intersticial e de esclerose glomerular são indicativos de estágios avançados da DRC, e essas alterações histológicas contribuem para a perda progressiva da função renal (Araújo, Rioja, Rebelo, 2010). A detecção precoce da DRC é essencial para iniciar tratamentos que possam retardar a progressão da doença e prevenir complicações graves em estágios avançados (Rashed et al., 2021).

O diagnóstico da DRC é baseado na análise da taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria, frequentemente estimadas pela concentração plasmática de creatinina. Contudo, os níveis séricos de creatinina podem variar devido a fatores como a massa muscular, a dieta alimentar e a secreção tubular de creatinina. Essas variações podem gerar diferenças entre populações distintas (Vivekanad et al., 2013). Ocorrendo frequentemente de forma tardia, muitas vezes quando os sintomas já se tornaram graves, ou através de resultados acidentais de exames de urina ou sangue (Webster et al, 2017).

Pacientes acometidos com a doença tem sua vida impactada significativamente. A irreversibilidade da doença exige mudanças importantes nas rotinas e um alto nível de adesão ao tratamento proposto. A classificação da DRC é feita em estágios, que variam desde o estágio inicial (estágio um), onde há lesão renal sem sintomas evidentes, até o estágio cinco, quando se torna necessária a terapia renal substitutiva (Lins et al., 2018).

2.4 Histopatologia DRC

A histopatologia é definida com a utilização de imagens para diagnosticar e classificar doenças como câncer e doenças inflamatórias, com base em uma variedade de características do tecido como morfologia do tecido alterada, ausência ou presença de células características. (Laak, Litjens, Ciompi, 2021). A integração da histopatologia na estratificação de risco epidemiológico é de interesse ativo. Pesquisadores relataram a prevalência e distribuição de várias doenças em cortes de biópsia (Eaton, 2020).

A classificação da Doença Renal Crônica segundo as diretrizes internacionais atuais definem a DRC como a diminuição da função renal demonstrada pela taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min por 1,73 m², ou proteinúria, ou

ambos, com duração de pelo menos 3 meses, independentemente da causa subjacente (Kdigo, 2024). Principalmente pela falta de um histórico histológico dos estágios de dano renal. (Trevisani et al, 2021). A avaliação histopatológica do tecido renal é o método de investigação capaz de estabelecer o diagnóstico definitivo. Além disso, as informações obtidas por meio de biopsias renais não identificam apenas o diagnóstico específico, como também fornecem índices prognósticos, auxiliando na decisão em relação à conduta terapêutica em cada caso (Freitas; Ribeiro, 2006; Lattanzi et al., 2017).

A análise histopatológica do tecido renal também permite compreender os processos de fibrose e inflamação que levam à progressão da Doença Renal Crônica (DRC). Estudos destacam que a fibrose intersticial renal é um marcador chave para o declínio da função renal e pode ser detectada precocemente por técnicas histológicas e moleculares (Djudjaj; Boor, 2019). O uso de colorações específicas, como tricrômico de Masson e hematoxilina-eosina, permite a identificação de alterações estruturais renais, como esclerose glomerular, atrofia tubular e inflamação intersticial. Além disso, a histopatologia avançada, incluindo imunohistoquímica, tem sido fundamental para identificar padrões de deposição de imunocomplexos e proteínas inflamatórias, que são determinantes na distinção entre diferentes etiologias de DRC (Fogo, 2015). Esses avanços reforçam o papel central da histopatologia na classificação e no manejo da DRC.

2.5 Métodos de detecção assistidos por computador

Segundo Hambrock et al. (2013), a utilização de sistemas de diagnóstico assistidos por computador podem melhorar significativamente a detecção de lesões patológicas, inclusive melhorando a capacidade de distinção entre lesões benignas e malignas. Esses métodos vêm sendo desenvolvidos para diversas doenças, tais como câncer de mama, pulmão, colon-retal, próstata, pólipos, lesões cutâneas e imagens histopatológicas (Chang et al., 2013; Hambrock et al., 2013; Peng et al., 2013; Lee et al., 2017). Já que a avaliação de um paciente por profissionais da área de saúde intuitivamente aplica padrões de reconhecimento de estruturas normais e anormais, o que pode resultar em baixa eficiência (Cahan e Cimino, 2017).

A finalidade do diagnóstico assistido por computador (CAD) é melhorar a acurácia do diagnóstico, assim como a consistência da interpretação da imagem, mediante o uso da resposta do computador como referência (Marques, 2001). Os exames de imagem deixaram de ser somente qualitativos e diagnósticos e passaram a fornecer informações quantitativas e de gravidade de doença, identificando biomarcadores prognósticos e de resposta ao tratamento, sendo necessários sistemas computadorizados de auxílio diagnóstico com o objetivo de melhorar a acurácia dos exames, a consistência na interpretação de imagens médicas, a avaliação prognóstica e o suporte à decisão terapêutica (Santos et al., 2019).

Os métodos de detecção assistidos por computador têm se tornado indispensáveis em diversas áreas da radiologia, como na mamografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Esses sistemas podem detectar anomalias não percebidas pelo olho humano, aumentando significativamente as taxas de detecção precoce de patologias como câncer de mama e de pulmão (Khosravan et al., 2018). Ademais, a integração com algoritmos de aprendizado profundo (deep learning) permitiu avanços no reconhecimento de padrões complexos, como é o caso de redes neurais convolucionais, que foram aplicadas com êxito para classificar lesões cerebrais e pulmonares com alta precisão (Litjens et al., 2017).

Na mamografia, o CAD tem sido amplamente utilizado para a detecção de microcalcificações e massas suspeitas. Estudos demonstram que a utilização de CAD aumenta a sensibilidade do exame em até 20%, o que contribui para o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, para um melhor prognóstico dos pacientes (Lehman et al., 2015). Além disso, sistemas CAD integrados com aprendizado de máquina têm demonstrado um desempenho promissor na avaliação de imagens tomográficas de nódulos pulmonares, com índices de acurácia superiores aos observados em análises visuais isoladas (Armato et al., 2011). Assim, algoritmos em softwares de computador podem ter uma aplicação prática pelos patologistas, melhorando a detecção de alterações não perceptíveis aos olhos humanos (Tenorio et al., 2017; Melo et al., 2022).

2.6 Dimensão fractal e lacunaridade

Em 1976, o matemático francês Mandelbrot propôs o conceito de fractais. Com o rápido desenvolvimento da teoria da dinâmica não linear, da teoria da computação e da tecnologia de exibição de gráficos de computador eletrônico, a teoria dos fractais se tornou uma das ferramentas poderosas para a análise do fenômeno aparentemente irregular e complexo (Chen et al., 2023). Uso da geometria euclidiana clássica de dimensão inteira (1D, 2D, 3D e assim por diante), que é rotineiramente usada em computação gráfica e análise de imagens médicas, pode distinguir diferenças grosseiras na geometria (volume, densidade e assim por diante); no entanto, informações que estão ocultas na complexidade da estrutura sob exame (como textura e propriedades estatísticas de forma) podem frequentemente ser perdidas. portanto, são passíveis de caracterização e medição usando geometria fractal (Lennon et al, 2015).

Fractais são construções matemáticas que podem ter dimensões não inteiras (fractais) e capturar eficientemente características estruturais que se repetem em uma gama de escalas. A análise fractal é uma forma de medir processos em que os detalhes são tão importantes quanto a morfologia geral (Lennon et al, 2015). A análise fractal emprega um modelo matemático que permite a medição de estruturas biológicas irregulares, a aplicação do método de box counting facilita o cálculo de dois parâmetros fractais, nomeadamente a dimensão fractal (DF) e a lacunaridade. DF é uma estimativa da complexidade morfológica. Objetos mais irregulares exibem valores de DF mais altos. Lacunaridade é um índice de Medição que descreve a não homogeneidade e a invariância translacional e rotacional. Imagens ou padrões com valores de lacunaridade mais altos exibem maior heterogeneidade e invariância translacional (Araújo, Silva, 2013).

A maioria dos objetos naturais, incluindo órgãos e tecidos humanos, tem uma estrutura fractal permitindo sua utilização em diversos contextos (Wang et al., 2024). Os métodos fractais têm sido aplicados em áreas tão diversas quanto música, finanças, tecnologia de materiais e busca e resgate, além de tópicos como processamento de sinais (Nichita et al., 2019). A análise fractal também é utilizada para analisar e melhorar imagens médicas, como segmentar e analisar imagens de tomografia computadorizada, morfologia tumoral, vasculatura e estrutura cerebral geral, tecidos benignos ou malignos (Chen et al., 2023). A análise fractal tem sido

aplicada com sucesso na detecção de cânceres e outras doenças que apresentam alterações estruturais nos tecidos. Por exemplo, em imagens histopatológicas, a dimensão fractal tem sido usada para diferenciar tecidos saudáveis de tecidos tumorais, enquanto a lacunaridade auxilia na identificação de padrões heterogêneos característicos de malignidades (Lopes et al., 2020; Liu et al., 2022).

2.7 Multifractal

Derivados da matemática fractal, surgiram inúmeros métodos para quantificar as características em múltiplas escalas. Muitos casos, um único expoente não é suficiente para descrever completamente a estrutura fractal de séries temporais, uma vez que podem existir pontos de transição que separam diferentes regimes, indicando padrões distintos de estruturas fractais. Uma descrição apropriada exige a presença de um espectro contínuo de expoentes. Séries temporais que requerem múltiplos expoentes de escala são chamadas de multifractais. (Martínez et al., 2020) Em essência, a análise multifractal sonda a dinâmica temporal em séries temporais, ou a dinâmica espacial (texturas) em imagens, quantificando estruturas geométricas (Leon et al., 2022).

As análises multifractais são eficientes em monitorar a atividade elétrica cerebral através da eletroencefalografia (EEG), uma técnica essencial para monitorar a atividade elétrica cerebral, oferecendo um campo fértil devido à sua capacidade de capturar sinais altamente não lineares e complexos. A partir da análise, é possível distinguir estados fisiológicos saudáveis de estados patológicos com alta precisão. Isso ocorre porque as propriedades multifractais do EEG refletem alterações na dinâmica subjacente, como as flutuações de alta frequência associadas a surtos epileptogênicos ou mudanças na conectividade cerebral em doenças neurodegenerativas (Dutta et al., 2014; Wątopek et al., 2023).

Além do EEG, a análise multifractal tem sido amplamente utilizada no estudo do ritmo cardíaco, onde pesquisas demonstraram que os intervalos interbatimentos cardíacos exibem comportamento multifractal, refletindo os mecanismos de controle cardíaco em condições saudáveis e patológicas, como insuficiência cardíaca e arritmias. Onde tem se mostrado um indicador robusto da complexidade do controle

autônômico (Ivanov et al., 1999). Essa metodologia também tem sido explorada na análise de imagens radiológicas, como mamografias e tomografias, para a detecção de câncer, uma vez que texturas associadas a tumores frequentemente apresentam assinaturas multifractais distintas das texturas de tecidos (Leon et al., 2022).

3. OBJETIVOS

3.1 *Objetivo Geral*

Desenvolver métodos de detecção assistidos por computador aplicáveis a softwares usando análises não lineares para quantificar alterações na distribuição espacial de colágeno de glomérulos renais de ratos submetidos a obstrução ureteral unilateral.

3.2 *Objetivos Específicos*

- Induzir em ratos a doença renal crônica por obstrução ureteral unilateral.
- Produzir lâminas histológicas dos rins.
- Registrar fotomicrografias dos glomérulos renais.
- Desenvolver programação computacional em macro para processar e segmentar o colágeno nos glomérulos renais.
- Analisar os glomérulos renais através da Dimensão Fractal.
- Analisar os glomérulos renais através da Lacunaridade.
- Analisar os glomérulos renais através de Multifractal.

4. METODOLOGIA

4.1 *Desenho Experimental*

Foram utilizados ratos Wistar machos, mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco, em ciclo 12h/12h – claro/escuro, e temperatura em torno de 22°C

Foram utilizados 10 ratos Wistar machos, mantidos no biotério setorial do departamento de fisiologia e farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco, em ciclo 12h/12h – claro/escuro, e temperatura em torno de 22°C. Cinco ratos adultos foram submetidos à indução de lesão renal por obstrução ureteral unilateral (OUU) (Ucero et al., 2014). Um procedimento cirúrgico semelhante a OUU foi realizado no grupo de controle (n=5), exceto pela ligação do ureter. Dez dias depois, os animais foram anestesiados (cetamina e xilazina, 80 e 10 mg/kg de peso corporal). Descrever se foi utilizado fármacos para dor.) Os rins foram coletados, fixados em metacarn, emblocados em parafina, cortados em 4 µm de espessura, foi utilizado o micrótomo Leica RM2125 RTS e os cortes foram corados com picrosirius red para confecção das lâminas histológicas. A coloração por Picrosirius Red, em conjunto com a análise morfométrica de imagens, possibilita a caracterização qualitativa das modificações na rede de colágeno (Lattouf et. al, 2014)

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (UFPE 1152019). Descrever o pq da utilização de picrosirius red.

4.2 Segmentação das imagens

As análises foram realizadas no Laboratório de Histofisiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 20 fotomicrografias de glomérulos renais de cada animal do grupo controle e grupo OUU foram registradas usando microscópio Nikon Eclipse acoplado a câmera digital Omini. Estas imagens foram processadas usando o software ImageJ (National Institutes of Health - NIH, USA). Imagens 8 bits foram segmentadas para detecção do colágeno em vermelho usando o autothreshold otsu (ignore White) e invert LUT. Para reduzir artefatos resultantes da coloração histoquímica foi usado filtro mediana 4 pixels e make binary. As imagens foram avaliadas utilizando análise de partículas e o plug-in FracLac (A. Karperien, Charles Sturt University, Austrália), baseado em Melo et al. (2022) e Santos et al. (2024).

4.2 Dimensão Fractal

Imagens microscópicas binarizadas dos glomérulos foram utilizadas para calcular a dimensão fractal pelo método de contagem de caixas (Dbox). Em resumo, a dimensão fractal foi calculada cobrindo a imagem com $N(r)$ caixas, onde N é o número de caixas e R é o comprimento de um lado da caixa contendo pelo menos um ponto da estrutura analisada. Este processo foi repetido com caixas de tamanhos diferentes e plotado em um gráfico logarítmico duplo de $N(r)$ em função de r . A inclinação desta relação entre os sinais invertidos é a dimensão fractal por contagem de caixas e ε é a menor variação no tamanho das caixas. Isso pode ser descrito formalmente pela fórmula 1:

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

4.3 Lacunaridade

A distribuição das lacunas na estrutura analisada foi descrita pelo valor da lacunaridade. A imagem foi coberta por uma série de grades, cada grade contendo uma série de caixas de diferentes tamanhos (ε) e orientações (g). A lacunaridade média (Λ) foi obtida pela fórmula 2:

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

Onde σ é o desvio padrão; μ é o valor médio de pixels por caixa de lado ε ; n é o número do tamanho das caixas na orientação g .

4.4 Multifractalidade

Na análise multifractal, o espectro de dimensão generalizada (D_q) é dependente da variável q , um expoente que expressa propriedades fractais em q diferentes escalas para uma imagem ($q \in (-\infty, +\infty)$). O valor de q varia entre -10 e

+10. O espectro de singularidade também foi usado nas análises multifractais. Este método descreve as propriedades fractais em diferentes escalas para a imagem obtida através do gráfico $f(\alpha)$ versus α (espectro de singularidade), no qual $f(\alpha)$ é um parâmetro relacionado com a dimensão multifractal e α é relacionado a diferentes escalas. A curva do espectro de singularidade é descrita por uma função parabólica de $f(\alpha)$ versus α , a qual mostra a presença de expoentes fractais altos e baixos. Estes procedimentos podem ser formalmente descritos pelas fórmulas 3, 4 e 5:

$$D_q = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{q-1} \frac{\ln Z(q, \varepsilon)}{\ln \varepsilon} \quad (3)$$

$$Z(q, \varepsilon) = \sum_{i=1}^{N_{boxes}(\varepsilon)} \mu_i(\varepsilon) \quad (4)$$

Onde N_{boxes} descreve o número de caixas de tamanho ε necessárias para cobrir a imagem da estrutura analisada.

$$\mu_i(\varepsilon) = \frac{1}{T} \sum_{j=1}^{N_{box_i}} \tau_j \quad (5)$$

Onde μ_i é a probabilidade do pixel; τ_j é o número de pixels na caixa j ; T é o número de pixels para a imagem inteira; $\sum \mu_i(\varepsilon) = 1$; onde $D_q = \tau(q)/(q-1)$; $\alpha(q) = d\tau(q)/dq$; $f(\alpha(q)) = q\alpha(q) - \tau(q)$.

Os procedimentos de análise computacional foram programados em linguagem de computador para Java e registrados em Macro, viabilizando seu uso em larga escala.

4.5 Modelo Estatístico

Os resultados foram expressos através de medida de tendência de centralidade e dispersão usando média e desvio padrão. A normalidade dos dados foi verificada usando o teste de Shapiro-Wilk e a análise de hipótese usando o teste de Mann-Whitney, considerando significativo resultados com p menor que 0,05.

5. RESULTADOS

5.1 Segmentação das imagens

A figura 5 mostra o resultado da binarização da distribuição espacial do colágeno nos glomérulos renais no grupo controle e com lesão por obstrução. Notar o difícil reconhecimento visual de padrões na organização estrutural do glomérulo renal controle e lesionado.

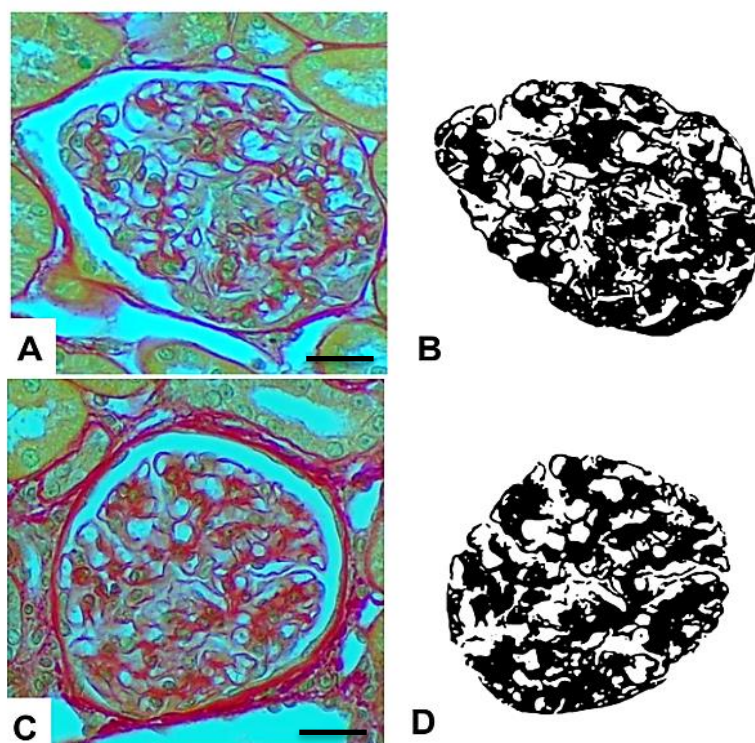


Figura 5: Micrografias de glomérulos renais do grupo controle (A e B) e glomérulos do grupo lesionado por obstrução ureteral unilateral (C e D), antes e após o processamento, segmentação e binarização da imagem. Barra de escala: 30 μ m.

5.2 Dimensão fractal e lacunaridade

A figura 6A mostra que a dimensão fractal conseguiu detectar diferença estatística entre a distribuição espacial de colágeno nos glomérulos do grupo controle e lesionado OUU ($p=0.001$). A lacunaridade também demonstrou diferença estatística entre os grupos experimentais ($p=0.003$) (figura 6B).

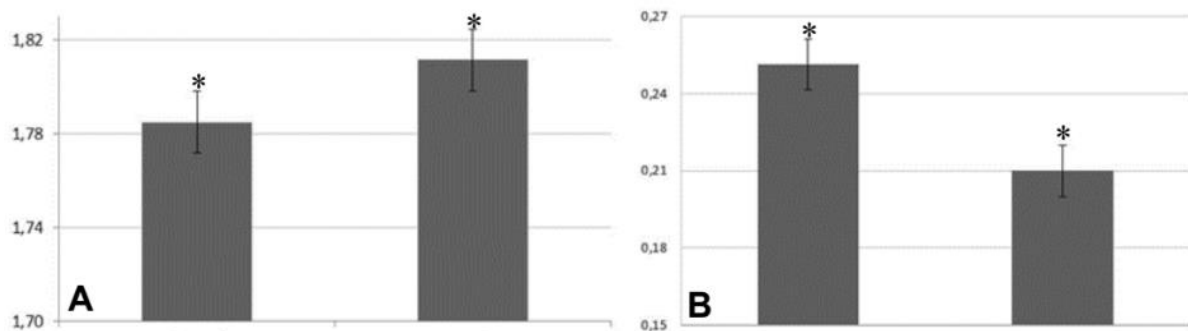


Figura 6: Dimensão fractal (A) e Lacunaridade (B) da distribuição espacial de colágeno em glomérulos renais nos grupos controle e lesionados por obstrução ureteral unilateral (OUU). * indica diferença significativa ($p<0.05$).

5.2 Multifractal

A análise multifractal demonstrou diferença estatística entre o grupo controle e OUU nos parâmetros Dq para q -10 até q -5 (Figura 7A). O parâmetro $f(\alpha)$ apresentou diferença estatística para todos os valores dq , exceto q -2 (Figura 7B). O parâmetro α também mostrou diferença estatística para todos os valores de q , exceto q -2 e q 0 (Figura 7C).

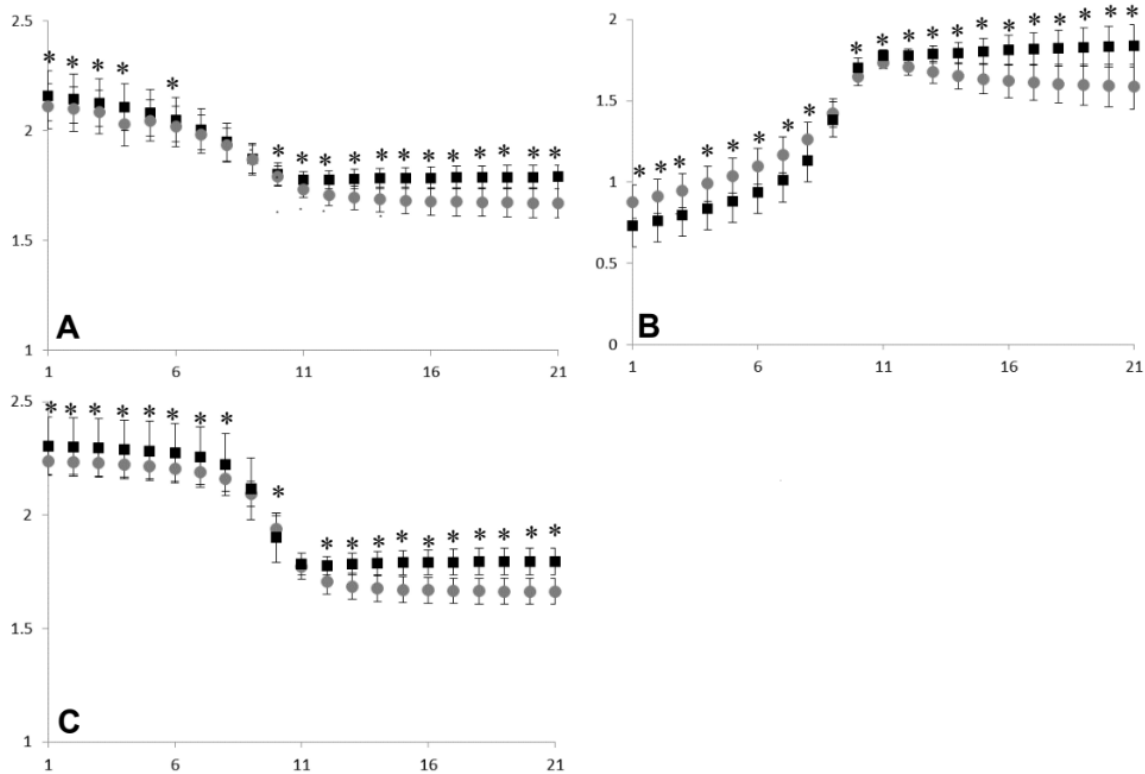


Figura 7: Análise multifractal mostrando os gráficos dos parâmetros dimensão generalizada D_q (A); $f(\alpha)$ (B); α (C) em função de q analisando a distribuição de colágeno em glomérulos de ratos adultos controle () e expostos a obstrução ureteral unilateral (). * indica diferença significativa ($p < 0.05$).

6. DISCUSSÃO

Essas proteínas também são essenciais para as interações podócito-podócito e podócito-matriz (Qiu et al., 2023). Huang, Fu e Ma (2023) destacam que as alterações estruturais na matriz extracelular e no colágeno estão diretamente relacionadas ao processo de fibrose e declínio funcional dos rins. A fibrose intersticial, em particular, está associada ao acúmulo de colágeno no interstício renal, resultando em uma diminuição da funcionalidade renal. Amostras de biópsia renal podem mostrar evidências definitivas de DRC, através de alterações comuns como esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial (Webster et al., 2017). Assim, as análises de imagem para detectar lesões renais geralmente usam

avaliações de padrões visuais e quantidade de colágeno depositado nos rins, porém, os autores não encontraram estudos anteriores usando a dimensão fractal, lacunaridade e multifractal como ferramentas matemáticas para avaliar a distribuição espacial do colágeno na barreira de filtração glomerular durante a DRC induzida por obstrução ureteral unilateral.

7. CONCLUSÃO

A automatização de análises microscópicas tem sido estudada para o desenvolvimento de softwares e inteligência artificial para detecção de lesões microscópicas nos rins. A dimensão fractal, lacunaridade e o multifractal podem ser ferramentas úteis para avaliar a distribuição espacial do colágeno na barreira de filtração glomerular, mostrando ser um marcador morfológico viável para a análise automatizada do rim.

8. REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, A. C. R. M. M. et al. Conhecimento da população sobre a doença renal crônica, seus fatores de risco e meios de prevenção: um estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 45, n. 2, p. 144–151, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0017pt>.
- Araújo, F. H. S., & Silva, E. C. (2013). Análise fractal e análise de lacunaridade para o desenvolvimento de um algoritmo de classificação de microcalcificações mamárias em imagens de mamografia convencionais. **CONIC-SEMPES**.
- Araújo, N. C., Rioja, L. S., & Rebelo, M. A. P. (2010). Um índice clínico preditor de sobrevida renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 32(1), 29-34.
- ARMATO, S. G. 3rd et al. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans. **Medical Physics**, v. 38, n. 2, p. 915-931, 2011. DOI: 10.1118/1.3528204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452728>.

AZEVEDO-MARQUES, P. M. Diagnóstico auxiliado por computador na radiologia. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 5, p. 285–293, 2001.

CAHAN, A.; CIMINO, J. J. A Learning Health Care System Using Computer-Aided Diagnosis. **Journal of Medical Internet Research**, v. 19, n. 3, p. e54, 2017. DOI: 10.2196/jmir.6663.

CHANG, W.-Y. et al. Computer-Aided Diagnosis of Skin Lesions Using Conventional Digital Photography: A Reliability and Feasibility Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e76212, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0076212.

Chen et al. "Multifractal analysis of temporal and spatial characteristics of earthquakes in Eurasian seismic belt" **Open Geosciences**, vol. 15, no. 1, 2023, pp. 20220482. <https://doi.org/10.1515/geo-2022-0482>

CHMIELEWSKI, C. Renal anatomy and overview of nephron function. **Nephrology Nursing Journal**, v. 30, n. 2, p. 185–192, 2003.

CONNOLLY, J. O.; WOOLFSON, R. G. A critique of clinical guidelines for detection of individuals with chronic kidney disease. **Nephron Clinical Practice**, v. 111, n. 1, p. c69-c73, 2009. DOI: 10.1159/000180122. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/180122>.

COSTA, E. V. L. et al. Fractal analysis of extra-embryonic vascularization in Japanese quail embryos exposed to extremely low frequency magnetic fields. **Bioelectromagnetics**, v. 34, p. 114–121, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bem.21759>.

CROWLEY, S. D.; COFFMAN, T. M. The inextricable role of the kidney in hypertension. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 6, p. 2341–2347, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI64625>.

Djudjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. **Mol Aspects Med**. 2019 Feb;65:16-36. doi: 10.1016/j.mam.2018.06.002. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29909119.

DONNELLY, S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, n. 2, p. 415–425, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26824>.

DUTTA, S.; GHOSH, D.; SAMANTA, S.; DEY, S. *Multifractal parameters as an*

indication of different physiological and pathological states of the human brain. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 396, p. 155-163, 15 fev. 2014. DOI: 10.1016/j.physa.2013.11.016.

Eadon, M. T., et al. "Kidney histopathology and prediction of kidney failure: a retrospective cohort study." **American Journal of Kidney Diseases** 76.3 (2020): 350-360.

FOGO, Agnes B. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 2, p. 76-87, 2015. DOI: 10.1038/nrneph.2014.216.

FREITAS, Maria de Jesus Rodrigues de; RIBEIRO, Rafael Teixeira. Aspectos clínico-patológicos de pacientes submetidos à biópsia renal. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 3, p. 15-22, 2006.

GALVÃO, J. G. F. M. et al. Ouabain attenuates ovalbumin-induced airway inflammation. **Inflammation Research**, v. 66, n. 12, p. 1117-1130, 2017. DOI: 10.1007/s00011-017-1092-9.

GAVRIELIDES, M. A. et al. Observer variability in the interpretation of HER2/neu immunohistochemical expression with unaided and computer-aided digital microscopy. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 135, 2011.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE LOWER RESPIRATORY INFECTIONS COLLABORATORS. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, p. 1191–210, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).

GREENBERG, Arthur. Primer on Kidney Diseases. 5th ed. **Elsevier Health Sciences**, 2009.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de fisiologia médica. 12. ed. **Rio de Janeiro: Elsevier**, 2011.

HAMBROCK, T. et al. Prostate Cancer: Computer-aided Diagnosis with Multiparametric 3-T MR Imaging—Effect on Observer Performance. **Radiology**, v. 266, n. 2, 2013. DOI: 10.1148/radiol.12111634.

HALL, Y. N.; HIMMELFARB, J. The CKD Classification System in the Precision Medicine Era. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 2, p. 346-348, 2017. DOI: 10.2215/CJN.09310916. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/12/2/346>.

Henderson, J., & Henderson, I. W. (1994). The endocrine functions of the kidney. **Journal of Biological Education**, 28(4), 245–254. <https://doi.org/10.1080/00219266.1994.9655401>

HENZE, D. K. et al. Estimates of the Global Burden of Ambient PM2.5, Ozone, and NO on Asthma Incidence and Emergency Room Visits. **Environmental Health Perspectives**, v. 126, n. 10, p. 107004, 2018. DOI: 10.1289/EHP3766.

Huang, R., Fu, P. & Ma, L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. **Sig Transduct Target Ther** 8, 129 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01379-7>

HIPP, J. et al. Computer aided diagnostic tools aim to empower rather than replace pathologists: Lessons learned from computational chess. **Journal of Pathology Informatics**, v. 2, n. 25, 2011. DOI: 10.4103/2153-3539.82050.

JALALIAN, A. et al. Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review. **Clinical Imaging**, v. 37, p. 420–426, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.09.024>.

JHA, Vivekanand et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int.** 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID:38490803.

KHOSRAVAN, N. et al. A collaborative computer aided diagnosis (C-CAD) system with eye-tracking, sparse attentional model, and deep learning. **Medical Image Analysis**, v. 51, p. 101-115, 2019. DOI: 10.1016/j.media.2018.10.010.

KLEINER, D. E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1313-21, 2005.

KOVESDY, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. **Kidney International Supplements**, v. 12, n. 1, p. 7-11, 2022. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.

Kurt, B., & Kurtz, A. (2015). Plasticity of renal endocrine function. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 309(5), R499–R507. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00568.2013>

KURTZ, A. Renin release: sites, mechanisms, and control. **Annual Review of Physiology**, v. 74, p. 335–359, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153316>.

KWIAKOWSKA, E. et al. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6109, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>.

LATTANZI, D. et al. Alterações renais relacionadas ao envelhecimento: estudo histopatológico. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 123-130, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/8tqngYxRMXtYBTSySmrHn9F/>

LATTOUF R, YOUNES R, Lutomski D, et al. Picrosirius Red Staining: A Useful Tool to Appraise Collagen Networks in Normal and Pathological Tissues. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**. 2014;62(10):751-758. doi:[10.1369/0022155414545787](https://doi.org/10.1369/0022155414545787)

LEE, S. E. et al. Which supplementary imaging modality should be used for breast ultrasonography? Comparison of the diagnostic performance of elastography and computer-aided diagnosis. **Ultrasonography**, v. 36, n. 2, p. 153–159, 2017. DOI: 10.14366/usg.16033.

LEHMAN, C. D. et al. Diagnostic accuracy of digital screening mammography with and without computer-aided detection. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 11, p. 1828-1837, 2015.

LENNON, F. et al. Lung cancer—a fractal viewpoint. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 12, p. 664–675, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.108>.

L. Leon, H. Wendt, J. -Y. Tournet and P. Abry. "A Bayesian Framework for Multivariate Multifractal Analysis," in **IEEE Transactions on Signal Processing**, vol. 70, pp. 3663-3675, 2022, doi: 10.1109/TSP.2022.3187196.

LINS, S. M. S. B. et al. Treatment adherence of chronic kidney disease patients on hemodialysis. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, n. 1, p. 54–60, 2018. DOI: 10.1590/1982-0194201800009.

LITJENS, G. et al. A survey on deep learning in medical image analysis. **Medical Image Analysis**, v. 42, p. 60-88, 2017.

LIU, J.; ZHANG, Y.; CHEN, W. Fractal and lacunarity analysis in medical imaging: Principles and applications. **Journal of Medical Imaging**, v. 9, n. 2, p. 025502, 2022.

LOPES, R.; BETROUNI, N.; MAKNI, N. Fractal and multifractal analysis: A review in medical imaging. **IEEE Reviews in Biomedical Engineering**, v. 13, p. 89-110, 2020.

MADRAZO-IBARRA, A.; VAITLA, P. Histology, Nephron. **StatPearls**, 2017.

MARQUES, P. M. A. Diagnóstico auxiliado por computador na radiologia. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 5, p. 285-293, 2001.

MARTINI, Frederic H.; TIMMONS, Michael J.; TALLITSCH, Robert B. Anatomia Humana: Coleção Martini. **Artmed Editora**, 2009.

MOORE, Keith L.; DALLEY, Arthur F.; AGUR, Anne M. R. Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, 2018.

NICHITA, M.-V. et al. Fractal analysis of brain glial cells: Fractal dimension and lacunarity. **U.P.B. Scientific Bulletin, Series A**, v. 81, n. 1, p. 239-248, 2019. ISSN 1223-7027.

NIMKERDPHOL, K.; NAKAGAWA, M. Effect of sodium hypochlorite on Zebrafish swimming behavior estimated by fractal dimension analysis. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 105, p. 486–492, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1263/jbb.105.486>.

PENG, Y. et al. Quantitative Analysis of Multiparametric Prostate MR Images: Differentiation between Prostate Cancer and Normal Tissue and Correlation with Gleason Score—A Computer-aided Diagnosis Development Study. **Radiology**, v. 267, n. 3, p. 787-96, 2013. DOI: 10.1148/radiol.13121454.

PESSOA, D. et al. Analysis of electrocorticographic patterns in rats fed standard or hyperlipidic diets in a normal state or during status epilepticus. **Nutritional Neuroscience**, v. 19, n. 5, p. 206-12, 2016. DOI:

10.1179/1476830515Y.0000000033.

SANTOS, M. K. et al. Inteligência artificial, aprendizado de máquina, diagnóstico auxiliado por computador e radiômica: avanços da imagem rumo à medicina de precisão. **Radiologia Brasileira**, v. 52, n. 6, p. 387-396, 2019.

TENORIO, B. M. et al. Can fractal methods applied to video tracking detect the effects of deltamethrin pesticide or mercury on the locomotion behavior of shrimps? **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 142, p. 243-249, 2017. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.03.051.

TIWARI, P. et al. Computer Aided Diagnosis System-A Decision Support System for Clinical Diagnosis of Brain Tumours. **International Journal of Computational Intelligence Systems**, v. 10, p. 104–119, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2991/ijcis.2017.10.1.8>.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. 10^a ed. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, 2017.

TREVISANI, Francesco et al. Renal histology across the stages of chronic kidney disease. **Journal of Nephrology**, v. 34, p. 699-707, 2021. DOI: 10.1007/s40620-020-00905-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00905-y>.

Ucero, A.C., Benito-Martin, A., Izquierdo, M.C. et al. Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction. **Int Urol Nephrol** 46, 765–776 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0520-1>

VAN DER LAAK, J., LITJENS, G. & CIOMPI, F. Deep learning in histopathology: **the path to the clinic**. *Nat Med* **27**, 775–784 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01343-4>

Wang, J., Wang, L., Yang, Z. et al. Multifractal analysis of MRI. images from breast cancer patients. **Multimed Tools Appl** **83**, 55075–55090 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11042-023-17380-9>

WAŁTOREK, M. et al. Multifractal organization of EEG signals in multiple sclerosis. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 91, maio 2024, p. 105916. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105916>.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Diagnostic Errors: Technical Series on Safer Primary Care. ISBN 978-92-4-151163-6, 2016.

ZHANG, Q. L.; ROTHENBACHER, D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. **BMC Public Health**, v. 8, p. 1-13, 2008. DOI: 10.1186/1471-2458-8-117.

ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAS



Universidade Federal de Pernambuco
 Centro de Biociências
 Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
 50670-420 / Recife – PE – Brasil
 Fones: 2126 8842
 ceua@ufpe.br

Recife, 04 de dezembro de 2019

Ofício nº 109/19

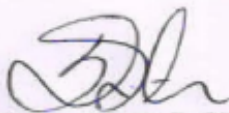
Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof. Leucio Duarte Viera Filho**
 Centro de Biociências/ Fisiologia
 processo nº 115/2019

Certificamos que a proposta intitulada "**Efeito da hidralazina na lesão renal induzida pela obstrução ureteral unilateral em ratos**", registrado com o **115/2019** sob a sponsabilidade de **Prof. Leucio Duarte Viera Filho** o que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 03/12/2019

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Janeiro/2020 a agosto/2020
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico
Nº de animais	32
Peso/Idade	300-350g/90a120 dias
Sexo	Macho (32)
Origem: Biotério de Criação	Bioterio do Departamento de Fisiologia e Farmacologia UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Bioterio do Departamento de Fisiologia e Farmacologia UFPE

Atenciosamente


 Prof. Sebastião R. F. Silva
 Presidente CEUA/UFPE
 SIAPE 2345691