



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

UGO HENRIQUE ROCHA MARTINS

TÍTULO DO TRABALHO:
USO DE ALGORITMOS PARA RASTREAMENTO DE
RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RECIFE
2025



UGO HENRIQUE ROCHA MARTINS

**USO DE ALGORITMOS DE IA E ANÁLISE FRACTAL PARA
RASTREAMENTO DE RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Thiago de Salazar e Fernandes

Coorientador: Isvânia Maria Serafim da
Silva Lopes

RECIFE

2025

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

Martins, Ugo Henrique Rocha.

USO DE ALGORITMOS DE IA E ANÁLISE FRACTAL PARA
RASTREAMENTO DE RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA / Ugo Henrique Rocha Martins. - Recife, 2025.

65 p. : il., tab.

Orientador(a): Thiago de Salazar e Fernandes

Coorientador(a): Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

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

Inclui referências.

1. Retina. 2. Fractal. 3. Vasos Retinianos. 4. Aprendizado Profundo. 5.
Redes Neurais Convolucionais. I. e Fernandes, Thiago de Salazar. (Orientação).
II. Lopes, Isvânia Maria Serafim da Silva. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UGO HENRIQUE ROCHA MARTINS

USO DE ALGORITMOS DE IA E ANÁLISE FRACTAL PARA RASTREAMENTO DE RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Prof. Dr. Wellington Pinheiro dos Santos
UFPE/ Departamento de Engenharia Biomédica

Mestre Jonas Sérgio de Oliveira Filho
UFPE/ Departamento de Energia Nuclear



Dedico este trabalho ao meu Senhor
Jesus Cristo, à minha família e à minha
esposa, “*hic sunt lupi*”.



AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me conceder a força, a saúde e a sabedoria para trilhar o caminho da realização deste trabalho, guiando-me em cada etapa e desafio.

Expresso minha profunda gratidão ao meu professor e orientador, Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes, pela orientação, paciência e dedicação durante o desenvolvimento deste projeto. Sua experiência e incentivo constante foram fundamentais para a conclusão deste trabalho. Agradeço também à minha professora e coorientadora Prof. Dra. Isvânia Maria Serafim Da Silva Lopes e a todos os professores, colegas e colaboradores que, de alguma forma, contribuíram com seus conhecimentos e apoio ao longo dessa jornada acadêmica.

Gostaria de estender meus sinceros agradecimentos ao Laboratório de Biofísica Celular e Molecular da UFPE, pela infraestrutura, recursos e suporte oferecidos durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço imensamente a minha esposa, Stephane Caroline Silva Pestana Martins, obrigado pela paciência, pelo carinho, por me acompanhar nas madrugadas e pelas noites mal dormidas juntos, te amo hoje e sempre meu amor.

Agradeço especialmente aos meus pais, Ugo Leonardo Martins e Rosineide Rocha Martins, por todo o amor, carinho, apoio e ensinamentos que me guiaram até aqui. Sou eternamente grato por ser seu filho, eu não poderia ter pais melhores.

Em seguida, agradeço ao meu irmão Gabriel Angelo Rocha Martins de coração, obrigado por ouvir minhas palestras sobre os cálculos do meu trabalho.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse aqui. Leticia Santos, Giovanna Ellen, João Guilherme, Bruna Santos, Julia Cavalcanti, Maria Clara, Thomaz Reis, João Falcão, João Victor, Gabriel Lucio, Luiz Mario, Maria Layane, João Benedito, Niedja Dias e Herval Martins meu muitíssimo obrigado a todos.



“Eu acredito que, às vezes, são as pessoas que ninguém espera nada que fazem as coisas que ninguém consegue imaginar.”
Alan Turing



MARTINS, Ugo Henrique Rocha. **USO DE ALGORITMOS DE IA E ANÁLISE FRACTAL PARA RASTREAMENTO DE RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**. 2025. 70 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A retinopatia diabética (RD) representa uma das principais causas de cegueira evitável no mundo, exigindo estratégias de rastreamento eficazes e acessíveis. Este trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática, o impacto do uso combinado de algoritmos de redes neurais convolucionais (CNN) e métodos de análise fractal na triagem e diagnóstico da RD. A metodologia seguiu as diretrizes PRISMA 2020 e utilizou como bases de dados o PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos estudos clínicos publicados nos últimos cinco anos que aplicaram CNNs, geometria fractal ou ambos para diagnóstico de RD em imagens do fundo de olho. Os critérios de inclusão contemplaram desempenho avaliado por métricas como sensibilidade, especificidade, acurácia e área sob a curva ROC (AUC). Dos estudos analisados, destacam-se modelos baseados em CNN que alcançaram AUC superiores a 0,95, com sensibilidade e especificidade frequentemente acima de 90%, mesmo em populações diversas. Um estudo conduzido no Brasil, por exemplo, obteve AUC de 0,98, sensibilidade de 93,5% e especificidade de 94,6%. Por outro lado, métodos baseados em geometria fractal mostraram-se eficazes na quantificação da complexidade da rede vascular retiniana, com destaque para a dimensão fractal (Df) e a análise multifractal. A Df tende a diminuir conforme a progressão da RD, enquanto parâmetros como D0, D1, D2 e lacunaridade apresentaram alta acurácia na diferenciação entre estágios leves e moderados da doença. Um estudo egípcio, por exemplo, combinando multifractais e redes neurais artificiais, relatou acurácia de 97,78% e sensibilidade de 96,67%. Os achados revelam que, embora os métodos fractais apresentem limitações relacionadas à padronização e à dependência da qualidade das imagens, sua integração com algoritmos de aprendizado profundo



aumenta a precisão diagnóstica. Além disso, análises longitudinais mostraram que alterações na Df e na morfologia vascular se correlacionam com fatores sistêmicos, sugerindo potencial uso dessas métricas como biomarcadores dinâmicos. A discussão ressalta que a principal contribuição dos métodos fractais emerge ao serem aplicados em conjunto com CNNs, ampliando a sensibilidade para alterações sutis e promovendo uma abordagem diagnóstica mais robusta. Conclui-se que a integração de CNNs com análise fractal representa uma estratégia promissora para o rastreamento precoce da RD, com potencial de transformação na prática clínica, sobretudo em contextos de atenção primária e triagem populacional. No entanto, a padronização dos métodos de cálculo fractal, a melhoria na qualidade das imagens de entrada e a validação multicêntrica dessas abordagens são passos cruciais para sua efetiva implementação clínica.

Palavras-chave: Retina. Fractal. Vasos Retinianos. Aprendizado Profundo. Redes Neurais Convolucionais.



MARTINS, Ugo Henrique Rocha. **USE OF AI ALGORITHMS AND FRACTAL ANALYSIS FOR DIABETIC RETINOPATHY SCREENING: A SYSTEMATIC REVIEW.** 2025. 70 pages. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is one of the leading causes of preventable blindness worldwide, requiring effective and accessible screening strategies. This study aimed to evaluate, through a systematic review, the impact of combining convolutional neural network (CNN) algorithms and fractal analysis methods in DR screening and diagnosis. The methodology followed the PRISMA 2020 guidelines and included searches in PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Clinical studies published in the last five years were included if they applied CNNs, fractal geometry, or both to the diagnosis of DR using fundus images. Inclusion criteria considered performance metrics such as sensitivity, specificity, accuracy, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Among the analyzed studies, CNN-based models achieved AUC values above 0.95, with sensitivity and specificity often exceeding 90%, even in diverse populations. A Brazilian study, for instance, reported an AUC of 0.98, sensitivity of 93.5%, and specificity of 94.6%. Conversely, fractal geometry methods proved effective in quantifying the complexity of the retinal vascular network, particularly through fractal dimension (Df) and multifractal analysis. The Df tends to decrease with disease progression, while parameters such as D0, D1, D2, and lacunarity showed high accuracy in differentiating between mild and moderate stages of DR. A study from Egypt combining multifractals with artificial neural networks reported an accuracy of 97.78% and a sensitivity of 96.67%. Findings indicate that, although fractal methods have limitations related to standardization and image quality dependence, their integration with deep learning algorithms enhances diagnostic precision. Moreover, longitudinal



analyses demonstrated that changes in Df and vascular morphology correlate with systemic factors, suggesting the potential use of these metrics as dynamic biomarkers. The discussion highlights that the main contribution of fractal methods arises when used in conjunction with CNNs, increasing sensitivity to subtle changes and supporting a more robust diagnostic approach. It is concluded that the integration of CNNs with fractal analysis represents a promising strategy for early DR screening, with transformative potential in clinical practice, especially in primary care and population-based screening settings. However, standardizing fractal calculation methods, improving input image quality, and conducting multicenter validations are crucial steps for effective clinical implementation.

Key words: Retina. Fractal. Retinal Vessels. Deep Learning. Convolutional Neural Networks.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –Diferentes tamanhos e distribuição de lacunas	26
Figura 2 –Áreas associadas ao córtex visual e as camadas de uma CNN	30
Figura 3 –Linha do tempo das arquiteturas de redes neurais convolucionais	32
Figura 4 –Processo de Condução da revisão sistemática	37
Figura 5 –Diagrama de fluxo prisma	40
Figura 6 –Exemplo de visualização de mapa de calor usando o método gradiente	45



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação de Risco de viés dos estudos	42
Tabela 2 – Descrição dos Estudos sobre Algoritmos de CNN e Fractais	47
Tabela 3 – Evidências da Detecção Precoce da RD por Métodos Fractais	49



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	Diabetes Mellitus
RD	Retinopatia Diabética
VTDR	Retinopatia Diabética com Risco à Visão
IA	Inteligência Artificial
DMRI	Degeneração Macular Relacionada à Idade
CNN	Redes Neurais Convolucionais
AGEs	Produtos Finais De Glicação Avançada
PKC	Proteína Quinase C
BRB	Barreira Hematorretiniana
VEGF	Fator De Crescimento Do Endotélio Vascular
HIF-1	Fator Induzível Por Hipóxia 1
ML	Aprendizado De Máquina
RL	Regressão linear
RNN	Rede Neural Recorrente
LSTM	Memória de Longo-Curto Prazo
AEs	Auto Codificadores
DBN	Redes de Crenças Profundas
ANN	Redes Neurais Artificiais
Df	Dimensão Fractal
DB	Dimensão de Contagem de Caixas
DI	Dimensão da Informação
DC	Dimensão de Correlação



SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1. DIABETES MELLITUS E RETINOPATIA DIABÉTICAS	19
1.1.1. Epidemiologia da Diabetes Mellitus	19
1.1.2. Mecanismos Fisiopatológicos da Retinopatia Diabética	20
1.1.3. Impacto da Retinopatia Diabética na Saúde Pública	21
1.2. ALGORITMOS EM OFTALMOLOGIA	22
1.2.1. Evolução dos Algoritmos no Diagnóstico Oftalmológico	22
1.2.2. Algoritmos Tradicionais e Algoritmos Baseados em IA	23
1.3. MÉTODOS DE FRACTAIS	24
1.3.1. Princípios da geometria Fractais aplicados a retina	24
1.3.1.1 Lacunaridade	25
1.3.1.2 Estruturas multifractais	26
1.3.3. Vantagens e Limitações dos Métodos Fractais no Diagnóstico de RD	28
1.4. REDES NEURAIAS CONVOLUCIONAIS NO DIAGNÓSTICO DA RETINOPATIA DIABÉTICA	29
1.4.1. Inteligência artificial e as Redes Neurais Convolucionais	29
1.4.1.2. Principais Redes Neurais Convolucionais aplicadas a oftalmologia	30
1.4.2. Desempenho da IA na Detecção de RD	32
1.4.3. Desafios e Limitações da IA no Rastreamento de RD	34



2. OBJETIVOS	36
2.1 Objetivo Geral	36
2.2 Objetivos Específicos	36
3. METODOLOGIA	36
3.1. Formulação do protocolo de pesquisa e plano de revisão	36
3.1.1. Base de Dados e Palavras-Chave Utilizadas	37
3.1.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	38
3.1.3. Processo de Revisão e Síntese das Informações	39
3.2. Análise dos Dados	41
3.2.1. Métodos de Comparação entre Estudos	41
3.2.2. Limitações da Análise e Controle de Viés	43
4. RESULTADOS OU RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1. Métodos de Redes Neurais no Diagnóstico de RD	44
4.1.1. Métodos de fractais no Diagnóstico de RD	47
4.1.2. Desafios Encontrados e Potencial Transformador do Algoritimos	49
4.2. Desafios para a Implementação Clínica	52



5. CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com uma prevalência crescente que ameaça a saúde pública global. A prevalência global da diabetes entre adultos foi estimada em 10,5% em 2021, afetando cerca de 537 milhões de pessoas, e espera-se que esse número continue a crescer. A fisiopatologia da retinopatia diabética (RD) envolve hiperglicemia, perda da integridade estrutural capilar, inflamação e neurodegeneração como contribuintes para o desenvolvimento da condição; eventualmente, os pacientes notaram sinais de deficiência visual e potencial perda de visão. A partir de sua atualização de 2017, a American Diabetes Association afirma que pacientes com DM tipo 1 devem ser inicialmente examinados para RD dentro de 5 anos do início, e pacientes com DM tipo 2 devem ser inicialmente examinados no momento do diagnóstico; então, eles devem ser verificados anualmente, a menos que não existam sinais clínicos, nos quais eles podem alternativamente ser examinados a cada 2 anos (SOLOMON et al., 2017; SUN et al., 2022).

A precisão e a eficiência no diagnóstico médico são cruciais para o tratamento e a recuperação dos pacientes. Os recentes avanços tecnológicos em sistemas de comunicação e poder de processamento computacional viabilizam novas oportunidades aos engenheiros biomédicos e cientistas da computação para auxiliar no diagnóstico clínico por meio de processamento de imagens médicas. O acesso aprimorado a exames oftalmológicos precisos e confiáveis para diabéticos pode aumentar a adesão aos exames anuais recomendados e permitir o encaminhamento acelerado de pacientes identificados como portadores de RD com risco à visão (VTDR). Atualmente, a realização do rastreamento precoce da RD como forma de prevenção já possui evidências bem estabelecidas (IPP et al., 2021; NETO et al., 2024; PATTON et al., 2006; SHORTLIFFE; BLOIS†, 2006).

A rede vascular na camada superficial da retina é considerada um sistema não linear do ponto de vista matemático, pois os sistemas biológicos são conhecidos por serem imprevisíveis e muitas vezes é difícil prever o resultado ou a resposta do corpo a uma mudança nas circunstâncias. Os fractais mostram um sistema que é

aparentemente baseado em princípios muito simples, mas leva a estruturas muito complexas. Os fractais são adequados para caracterizar o comportamento caótico para sistemas dinâmicos não lineares, bem como são eficazes na descrição de sistemas biológicos. A arquitetura da rede vascular da retina humana formam um padrão de ramificação com características estruturais do tipo fractal. Os trabalhos envolvendo para RD sugerem diminuição da dimensão fractal (D_f) da retina, entretanto os diferentes métodos de aplicação utilizados tornam o seu entendimento complexo em virtude das diversas discrepâncias em estudos clínicos (MAINSTER, 1990; MANDELBROT; WHEELER, 1983; YU; LAKSHMINARAYANAN, 2021).

Em "Computing Machinery and Intelligence" (1950), Turing questiona se máquinas podem pensar e propõe o "Jogo da Imitação" para avaliar inteligência artificial (IA). Ele argumenta ser possível máquinas inteligentes, que aprendem com a experiência. O uso de redes neurais convolucionais (CNN) tem crescido na análise de imagens médicas. Isso se deve à maior disponibilidade de dados e poder computacional. As CNN auxiliam em tarefas como classificação de imagens, detecção de objetos e segmentação, com aplicações em neurologia, oftalmologia e patologia digital. No campo da oftalmologia, a IA é amplamente utilizada na RD, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), glaucoma, catarata e outras doenças, e já foram desenvolvidos sistemas de diagnóstico totalmente autônomos. No entanto, a IA ainda apresenta uma certa taxa de diagnósticos perdidos e errados, e é facilmente afetada por fatores que dificultam sua aprendizagem (ABRAMOFF et al., 2018; BENET; PELLICER-VALERO, 2022; LITJENS et al., 2017; TURING, 1950).

Em termos de diferenças, a análise fractal é estática, baseada em princípios matemáticos, enquanto os algoritmos de aprendizado de máquina (ML), especialmente aqueles usados em CNN, são dinâmicos por natureza, evoluindo e melhorando constantemente à medida que são expostos a mais dados. Levando em consideração o exposto, uma revisão bibliográfica destinada a avaliar o impacto de como os algoritmos, especificamente os métodos de fractais e as CNN, podem auxiliar o rastreamento e diagnóstico da RD. Pretendemos, também, avaliar como a integração dos métodos de fractais e IA pode melhorar a precisão e a eficiência do diagnóstico médico da RD (HEATON, 2018).

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Diabetes Mellitus e Retinopatia Diabética

1.1.1. Epidemiologia da Diabetes Mellitus

A epidemiologia da DM revela um panorama alarmante de uma doença crônica que afeta uma parcela significativa da população global e que continua a crescer em prevalência. Estima-se que, atualmente, mais de 537 milhões de pessoas no mundo convivem com diabetes, e as projeções indicam que esse número pode chegar a 700 milhões até 2045, o que configura um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI (CARSTENSEN; RØNN; JØRGENSEN, 2020; SUN et al., 2022).

A diabetes tipo 2, que representa a vasta maioria dos casos, está intimamente ligada a fatores como sedentarismo, alimentação inadequada, obesidade e predisposição genética, sendo particularmente prevalente em países em desenvolvimento, onde as transições econômicas e sociais promovem estilos de vida menos saudáveis. Além disso, a diabetes não tratada ou mal controlada pode resultar em complicações graves, incluindo derrame, distúrbios cardíacos, distúrbios renais, pé diabético, danos neurológicos e problemas oculares, especialmente na retina (HEALD et al., 2020; NATHAN; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP, 2014).

A epidemiologia da diabetes também revela disparidades significativas entre diferentes populações, com as taxas mais altas observadas em grupos étnicos como indígenas, afrodescendentes e latino-americanos, frequentemente associados a menor acesso a cuidados de saúde e menor controle glicêmico (COWIE; CASAGRANDE; GEISS, 2018).

Tais dados reforçam a urgência de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, bem como a necessidade de políticas de saúde pública que abordem os determinantes sociais e comportamentais da doença, visando reduzir sua incidência e mitigar suas complicações a longo prazo.

1.1.2. Mecanismos Fisiopatológicos da Retinopatia Diabética

Os mecanismos fisiopatológicos da RD são complexos e multifatoriais, envolvendo interações entre hiperglicemia crônica, processos inflamatórios e neurodegeneração retiniana. A hiperglicemia crônica, característica do DM, é o principal fator desencadeante de uma série de eventos bioquímicos prejudiciais à retina. Múltiplas vias metabólicas foram implicadas no dano vascular induzido pela hiperglicemia, incluindo a via do poliol, acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), a via da proteína quinase C (PKC) e a via da hexosamina (BROWNLEE, 2005; WANG; LO, 2018).

A perda de pericitos é outra característica dos eventos iniciais da RD. Evidências de apoptose de pericitos desencadeadas por glicose alta foram demonstradas em estudos *in vitro* e *in vivo*. Como os pericitos são responsáveis por fornecer suporte estrutural para os capilares, sua perda leva à expansão localizada das paredes capilares. Esse processo está associado à formação de microaneurismas, que é o primeiro sinal clínico da RD (EJAZ et al., 2008; ROMEO et al., 2002).

Além da perda de pericitos, a apoptose de células endoteliais e o espessamento da membrana basal também são detectados durante a patogênese da RD, que contribuem coletivamente para o comprometimento da Barreira Hematorretiniana (BRB). Além disso, a perda pronunciada de pericitos e células endoteliais resulta em oclusão capilar e isquemia. A isquemia/hipóxia retiniana leva à regulação positiva do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) por meio da ativação do fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1) (BELTRAMO; PORTA, 2013; HUANG et al., 2015).

A inflamação desempenha um papel essencial na patogênese da RD. A inflamação crônica de baixo grau foi amplamente detectada em diferentes estágios da RD em pacientes. A neurodegeneração da retina é um evento precoce durante a progressão da RD. A apoptose dos neurônios da retina pode ser observada em ratos diabéticos já um mês após a indução do diabetes. Há evidências crescentes de que a neurodegeneração da retina pode ser uma fisiopatologia independente da RD. Em um modelo murino de diabetes, a perda de células ganglionares e a redução da espessura da retina foram observadas precedendo a presença de alterações microvasculares (BARBER et al., 1998; JOUSSEN et al., 2003; SOHN et al., 2016).

Esses mecanismos combinados levam ao comprometimento progressivo da retina, com consequente perda visual, destacando a importância do rastreamento precoce e da intervenção terapêutica para prevenir a progressão da doença e preservar a visão.

1.1.3. Impacto da Retinopatia Diabética na Saúde Pública

O impacto da RD é significativo na saúde global, sendo esta a principal complicação ocular do DM e ocorre em cerca de 30 a 40% dos indivíduos diabéticos. Globalmente, mais de 100 milhões de indivíduos vivem com RD, e a RD é uma das principais causas de cegueira e deficiência visual, especialmente entre a população adulta em idade produtiva. Espera-se que a prevalência global e a carga de doenças da RD aumentem significativamente nas próximas décadas, de cerca de 103 milhões de indivíduos em 2020 para 130 milhões em 2030 e 161 milhões em 2045. Essas projeções são devidas a uma variedade de fatores, incluindo a prevalência crescente de diabetes em todo o mundo, mudanças no estilo de vida e aumento da expectativa de vida e envelhecimento da população global. Esse aumento acentuado na carga de doenças da RD em mais de 25% em apenas 10 anos provavelmente sobrecarregará ainda mais os sistemas de saúde e os recursos que já estão sobrecarregados. Os custos econômicos associados à RD e suas complicações são substanciais (NAGPAL; MARLECHA; NAGPAL, 2010; RUTA et al., 2013; TEO et al., 2021; TING; CHEUNG; WONG, 2016; YAU et al., 2012).

Em países de baixa e média renda, onde os serviços oftalmológicos são insuficientes devido a menos especialistas treinados em cuidados com a visão, muitos pacientes não conseguem receber diagnósticos precoces e tratamento eficaz. A presença de um prognóstico referente ao risco de progressão da doença, juntamente com programas de triagem de RD em larga escala em todo o mundo, permitindo a vigilância apropriada e intervenção precoce são imprescindíveis na prevenção do início de complicações que ameaçam a visão (LIU et al., 2023; SABANAYAGAM et al., 2016; WILKINSON et al., 2003).

Os desenvolvimentos tecnológicos, como a telemedicina, oferecem novas ferramentas para melhorar a cobertura, acessibilidade, qualidade, eficiência e acessibilidade dos cuidados médicos (EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1991). Com o exame de imagem como o principal método de diagnóstico assistido, a telemedicina oferece grandes

vantagens à oftalmologia, ajudando a resolver a distribuição desequilibrada de recursos médicos e reduzindo o fardo das viagens para os pacientes. A triagem regular baseada em teleoftalmologia para RD usando fotografia do fundo da retina no lugar do exame hospitalar é confiável e econômica, aumentando potencialmente a acessibilidade à triagem, especialmente para comunidades rurais e carentes (EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1991; LIU et al., 2023).

1.2. Algoritmos em Oftalmologia

1.2.1. Evolução dos Algoritmos no Diagnóstico Oftalmológico

A evolução dos algoritmos no diagnóstico oftalmológico tem sido um dos avanços mais notáveis na medicina moderna, transformando a forma como doenças oculares, como a RD, são detectadas, monitoradas e gerenciadas. Desde os primeiros esforços em análise de imagens oftalmológicas utilizando métodos tradicionais de processamento de imagens, como a segmentação manual e a análise baseada em características, os algoritmos têm progredido para incorporar técnicas mais sofisticadas, como ML e IA (DAXER, 1993).

Inicialmente, os algoritmos eram baseados em abordagens fixas, como a Regressão linear (RL). Em um modelo de treino de LR na tarefa de prever “acuidade visual (AV) após 90 dias” (esta é a saída y , medida em letras) para um paciente com DMRI, dadas algumas características como “AV atual”, “AV média no ano passado” eram identificadas e quantificadas manualmente, o que, embora útil, limitava a escalabilidade e a precisão do diagnóstico (BENET; PELLICER-VALERO, 2022; DE FAUW et al., 2018).

Com o avanço da IA, especialmente o surgimento das CNN, os algoritmos passaram a ter a capacidade de aprender diretamente das imagens, identificando padrões complexos que podem não ser perceptíveis aos olhos humanos. Essa capacidade de aprendizado profundo permitiu a criação de sistemas autônomos que podem processar grandes volumes de dados de imagem em tempo real, oferecendo diagnósticos rápidos e precisos. Um exemplo notável foi em 2018, após a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o IDx-DR, um sistema baseado em IA para triagem de DR, e o primeiro sistema de diagnóstico de IA autônomo autorizado

pela FDA em qualquer campo da medicina (ABRÀMOFF et al., 2018; BENET; PELLICER-VALERO, 2022).

Hoje, os algoritmos não só auxiliam no diagnóstico, mas também no prognóstico, ajudando a prever a progressão da doença e a resposta ao tratamento, o que representa um avanço significativo na personalização do cuidado oftalmológico. No entanto, essa evolução também trouxe novos desafios, como a necessidade de validação clínica rigorosa, a integração nos fluxos de trabalho existentes e a garantia de que os algoritmos sejam aplicados de forma ética e equitativa (NORIEGA et al., 2021; QIAO; ZHU; ZHOU, 2020).

1.2.2. Algoritmos Tradicionais e Algoritmos Baseados em IA

O uso de algoritmos tradicionais em equipamentos no contexto do diagnóstico oftalmológico como a tecnologia Hartmann-Shack para medir aberrações ópticas já é bem estabelecido e com alto impacto clínico. Os algoritmos tradicionais, também conhecidos como algoritmos baseados em regras ou métodos heurísticos, dependem de um conjunto pré-definido de instruções e critérios estabelecidos por especialistas para identificar características específicas. Em imagens oftalmológicas, temos como exemplo o cálculo de Df. Esses algoritmos são, em geral, baseados em técnicas de processamento de imagens convencionais, como segmentação, filtragem e análise de contornos, que exigem uma compreensão detalhada das características morfológicas da retina (BARTOL-PUYAL et al., 2024; BRISOLA; CURY, 2016; FREEDMAN et al., 2022; MANDELBROT; WHEELER, 1983).

Embora tenham sido fundamentais nas primeiras etapas do desenvolvimento de ferramentas automatizadas para o diagnóstico oftalmológico, os algoritmos tradicionais apresentam limitações significativas, especialmente em termos de adaptabilidade e precisão. Eles são altamente dependentes da qualidade das imagens e da definição correta dos parâmetros, o que pode levar a resultados inconsistentes, especialmente em casos atípicos ou em condições de imagem subótimas. À medida que a população envelhece e os países em desenvolvimento avançam, os sistemas baseados em IA podem ser um recurso essencial para agilizar a triagem, estadiamento e planejamento de tratamento de condições

oculares que ameaçam a visão, descarregando as tarefas mais tediosas dos especialistas, permitindo uma maior cobertura populacional e trazendo o melhor atendimento possível para cada paciente (BENET; PELLICER-VALERO, 2022; CHEN et al., 2024).

No campo da oftalmologia, essas técnicas encontram um ajuste particularmente bom. Em primeiro lugar, o sucesso da IA depende de ter grandes quantidades de dados, que condições de alta incidência, como RD. Em resumo, enquanto os algoritmos tradicionais ainda têm seu lugar em aplicações específicas, os algoritmos baseados em IA representam o futuro do diagnóstico oftalmológico, com seu potencial transformador de fornecer diagnósticos mais precisos, eficientes e acessíveis em uma escala global (CHELONI et al., 2019).

1.3. Métodos de Fractais

1.3.1. Princípios da geometria Fractais aplicados a retina

O padrão de ramificação vascular, como por exemplo o vaso sanguíneo da retina, corresponde aleatoriamente. O fractal aleatório é projetado como um padrão geométrico cujas partes se assemelham em um sentido estatístico ao todo, ou seja, estrutura estatística auto similar. Em termos gerais, a geometria fractal descreve com sucesso apreciativo muitas partes de sistemas biológicos que possuem fortes irregularidades onde a geometria euclidiana falhou. Os fractais são adequados para caracterizar muitas estruturas físicas e biológicas complexas, que não podem exibir uma única escala de comprimento, ou seja, auto invariantes (ABDELSALAM; ZAHRAN, 2021).

Matematicamente, os fractais são descritos por dimensões fractais, que são números não inteiros que quantificam a complexidade de uma forma fractal. Ao contrário das dimensões clássicas, como a linha (1D), o plano (2D) e o volume (3D), a D_f pode assumir valores fracionários, refletindo a maneira como um fractal preenche o espaço de forma mais complexa do que uma linha, mas menos do que uma área. No contexto da RD, a D_f é utilizada para analisar a estrutura da rede vascular da retina, permitindo a quantificação de alterações patológicas que podem

não ser detectáveis por métodos tradicionais de imagem (DUPONT et al., 2022; MANDELBROT; WHEELER, 1983).

Os fractais mostram um sistema que é aparentemente baseado em princípios muito simples, mas leva a estruturas muito complexas. Os fractais são adequados para caracterizar o comportamento caótico para sistemas dinâmicos não lineares, bem como são eficazes na descrição de sistemas biológicos. Como um bom exemplo, a rede vascular sanguínea da retina é considerada um sistema fractal. A geometria fractal descreve a irregularidade ou forma fragmentada de características naturais onde a geometria euclidiana falhou. Como a Df descreve quanto espaço é preenchido, mas não indica como o espaço é preenchido, a lacunaridade é um parâmetro que descreve a distribuição dos tamanhos de lacunas por todo o objeto estabelecido em uma imagem, e é capaz de identificar diferentes estruturas fractais que têm aproximadamente a mesma Df. Estudos anteriores empregaram a lacunaridade para identificar rede vascular sanguínea da retina e suas regiões em pacientes com e sem RD. Na verdade, a rede vascular sanguínea da retina é considerada um padrão multifractal, pois suas diferentes regiões têm diferentes propriedades fractais, que podem ser caracterizadas por uma hierarquia de expoentes em vez de uma única Df (KOSTIC et al., 2018; MANDELBROT; WHEELER, 1983; POPOVIC et al., 2019; VENTURA LOLACOSTA; ALBUQUERQUE NOGUEIRA, 2016).

Em termos gerais, um fractal tem uma estrutura fina em uma escala arbitrariamente pequena. Isso significa que as partes fractais têm a mesma forma ou estrutura que o todo, exceto que estão em uma escala diferente. Ele é auto similar, porém nem todos os objetos auto similares são fractais. Concluindo as observações acima, os processos de objetos fractais são, portanto, considerados como exibindo propriedades auto-invariantes, ou seja, auto-similares ou auto afins (ABDELSALAM; ZAHRAN, 2021; MANDELBROT; WHEELER, 1983).

1.3.1.1 Lacunaridade

A rede microvascular da retina pode ser considerada uma estrutura multifractal, pois a distribuição dos microvasos varia conforme o estágio da RD. Para quantificar essa heterogeneidade, utiliza-se a lacunaridade, uma métrica introduzida

por Mandelbrot para descrever a distribuição dos espaços vazios (lacunas) na imagem. Baixa lacunaridade indica uma distribuição homogênea dos espaços vazios. Paralelamente, alta lacunaridade indica uma distribuição mais heterogênea, com lacunas maiores (MANDELBROT, 1994).

A lacunaridade pode ser calculada pelo algoritmo da caixa deslizante (gliding-box algorithm). O software ImageJ e o plugin FracLac normalmente são utilizados para calcular a lacunaridade (λ). A lacunaridade, exemplificada na figura 1, portanto, é uma métrica eficaz para descrever a distribuição dos espaços vazios e das bifurcações nos vasos sanguíneos (ABDELSALAM; ZAHRAN, 2021; TOLLE; MCJUNKIN; GORSICH, 2008).

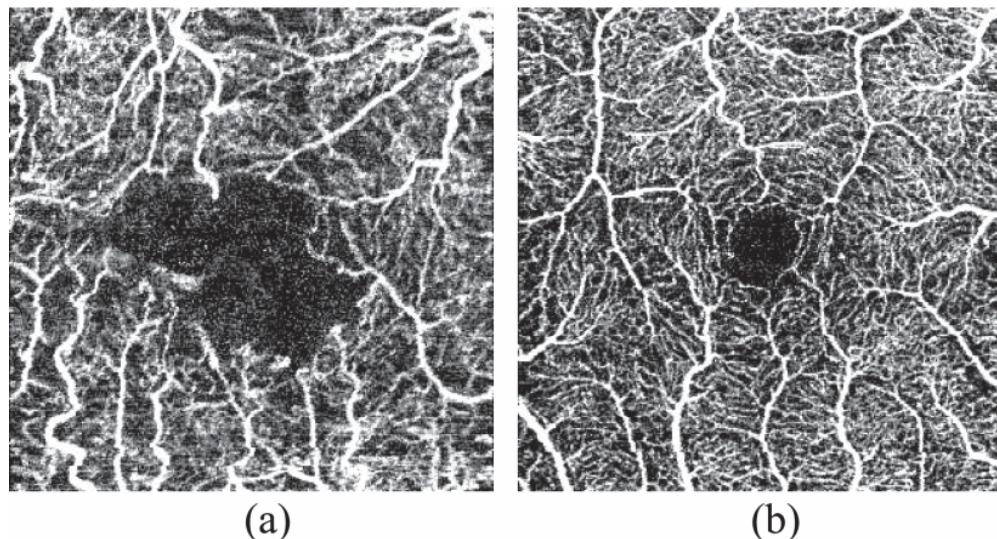


FIGURA 1: Diferentes tamanhos e distribuição de lacunas (a) Grandes lacunas com diferentes tamanhos microvasculares de bifurcação (b) Menos lacunas com menores tamanhos microvasculares de bifurcação (ABDELSALAM; ZAHRAN, 2021).

1.3.1.2 Estruturas multifractais

As estruturas biológicas nem sempre possuem auto-semelhança exata, como nos fractais determinísticos. Em vez disso, elas apresentam diferentes escalas de complexidade e variações na distribuição das propriedades. Isso significa que uma única D_f não é suficiente para descrever esses sistemas. Para essas estruturas não uniformes, é necessário um espectro de dimensões fractais, levando à introdução do conceito de multifractais. A análise multifractal pode ser realizada utilizando diferentes medidas (ABDELSALAM; ZAHRAN, 2021):

1. Dimensões Generalizadas:

- Dimensão de Contagem de Caixas (DB)
- Dimensão da Informação (DI)
- Dimensão de Correlação (DC)

2. Espectro de Singularidade $f(\alpha)$

- Mede a heterogeneidade das regiões da imagem.
- A região é considerada um estado homogêneo se $f(\alpha)$ é próximo de 1 ou 2 como na geometria euclidiana.

3. Lacunaridade λ

- Mede a distribuição dos espaços vazios entre os vasos.

As definições formais de dimensão para padrões uniformes que levam a:

$$D_C = D_I = D_B$$

Na distribuição não uniforme, a relação será:

$$D_C < D_I < D_B$$

Essa desigualdade confirma que a retina humana apresenta um comportamento multifractal, pois cada uma dessas dimensões assume valores distintos. A análise multifractal é capaz de detectar alterações morfológicas sutis na retina, que podem passar despercebidas por métodos tradicionais. Esses valores indicam que mudanças estruturais na rede vascular da retina podem estar relacionadas à presença de microaneurismas e neovascularização, características da RD. Normalmente, os valores médios das dimensões fractais para as imagens analisadas são (ABDELSALAM; ZAHRAN, 2021):

- Dimensão de Contagem de Caixas (DB)
- Dimensão da Informação (DI)
- Dimensão de Correlação (DC)

A aplicação dos fractais na análise da retina representa uma abordagem inovadora para o estudo das complexas redes vasculares associadas a condições oftalmológicas, como a RD. Essa propriedade permite que a análise fractal seja utilizada para quantificar e detectar alterações sutis na arquitetura vascular que são

indicativas de processos patológicos. Na RD, por exemplo, a perda de integridade da rede vascular identificada por meio da medição da Df foi correlacionadas com baixa na acuidade visual corrigida e com os parâmetros microvasculares, que é um indicador da complexidade estrutural da rede (EL DAMRAWI et al., 2020; HSIAO et al., 2020).

1.3.3. Vantagens e Limitações dos Métodos Fractais no Diagnóstico de RD

Os métodos fractais no diagnóstico da RD oferecem várias vantagens, mas também apresentam limitações que devem ser cuidadosamente consideradas ao aplicar essa abordagem na prática clínica. Entre as principais vantagens, destaca-se a capacidade dos métodos fractais de quantificar com precisão as mudanças estruturais na rede vascular da retina, mesmo em estágios iniciais da doença uma maior FD da retina estava associada a sinais precoces de retinopatia em pacientes jovens diabéticos tipo 1. A análise fractal permite a avaliação da complexidade e da integridade da arquitetura vascular, fornecendo uma métrica objetiva, como a Df, que pode ser correlacionada com a presença e a gravidade da RD variando de NPDR leve a PDR. Essa abordagem é particularmente útil porque pode detectar alterações sutis que podem não ser visíveis por métodos tradicionais de análise de imagens, o que pode levar a um diagnóstico mais precoce e a uma intervenção oportuna (CHEUNG et al., 2009; TANG et al., 2017; YU; LAKSHMINARAYANAN, 2021).

Frequentemente, os estudos consideram diferentes regiões de interesse e camadas vasculares, bem como ignoram certos tipos de vasos sanguíneos em vez de calcular toda a árvore. A variação nos métodos de imagem, processamento de imagem e ferramentas de análise fractal também é preocupante ao comparar pesquisas entre estudos. Anteriormente, a robustez do parâmetro FD foi explorada com relação a diferentes configurações metodológicas e mostrou que a FD da retina pode ser enganosa em aplicações clínicas devido à sua sensibilidade à qualidade da imagem e à técnica usada. Da mesma forma, foi encontrada uma dependência significativa da FD na segmentação do vaso e nos métodos de cálculo dimensional usados. Mesmo fatores menores, como brilho da imagem, contraste e foco, podem

ter impacto significativo na estimativa final de FD (HUANG et al., 2016; MENDONÇA et al., 2007; WAINWRIGHT et al., 2010).

Uma revisão também foi conduzida sobre a associação entre FD da retina e doenças neurodegenerativas: Alzheimer, comprometimento cognitivo e acidente vascular cerebral. Embora tenha sido observada uma diminuição geral na FD da retina para pacientes com patologia neurodegenerativa, dificuldades também foram expressas com a comparação de estudos e houve um apelo para uniformização e padronização de procedimentos relacionados ao cálculo da FD da retina antes do estabelecimento de aplicações clínicas (LEMMENS et al., 2020).

1.4. Redes Neurais Convolucionais no Diagnóstico da Retinopatia Diabética

1.4.1.1. Inteligência artificial e as Redes Neurais Convolucionais

A IA na área da saúde é de fato uma disciplina em rápida expansão que inspira entusiasmo e levanta preocupações desconcertantes. A IA é a capacidade de uma máquina de simular capacidades mentais biológicas. O termo "IA" se refere a uma ampla variedade de tecnologias. Um dos métodos mais amplamente aplicáveis em profissionais de saúde entre eles é o aprendizado de máquina. Suas técnicas na medicina foram possíveis por três avanços tecnológicos sobrepostos: O surgimento do "big data" em todo o mundo e a análise de bancos de dados extremamente massivos; O aumento extraordinário nas capacidades computacionais da CPU; A invenção de novos métodos de aprendizado profundo (MUSHTAQ; SINGH, 2024).

O deep learning consiste em uma série de arquiteturas. Elas incluem; CNNs, Redes Neurais Recorrentes (RNN), Memória de Longo-Curto Prazo (LSTM), Auto Codificadores (AEs) e Redes de Crenças Profundas (DBN). O subcampo do ML descrito como Aprendizado Profundo é focado em Redes Neurais Artificiais (ANN), um grupo de métodos que são baseados na composição e função do cérebro. Normalmente é uma rede neural com três ou mais camadas e pertence à categoria ML. Essas ANN tentam replicar como o cérebro humano funciona, mas ficam muito aquém, permitindo que ele entenda usando enormes quantidades de dados. Imagens Médicas são uma das áreas de Processamento de Imagens, onde a CNN,

uma subclasse de ANN ganhou liderança. Para lidar com dados com um padrão de grade, como imagens, as CNNs se baseiam em um modelo de Deep Learning inspirado na estrutura do córtex visual animal figura 2 (HUBEL; WIESEL, 1968; SALEEM; CHISHTI, 2019; YAMASHITA et al., 2018).

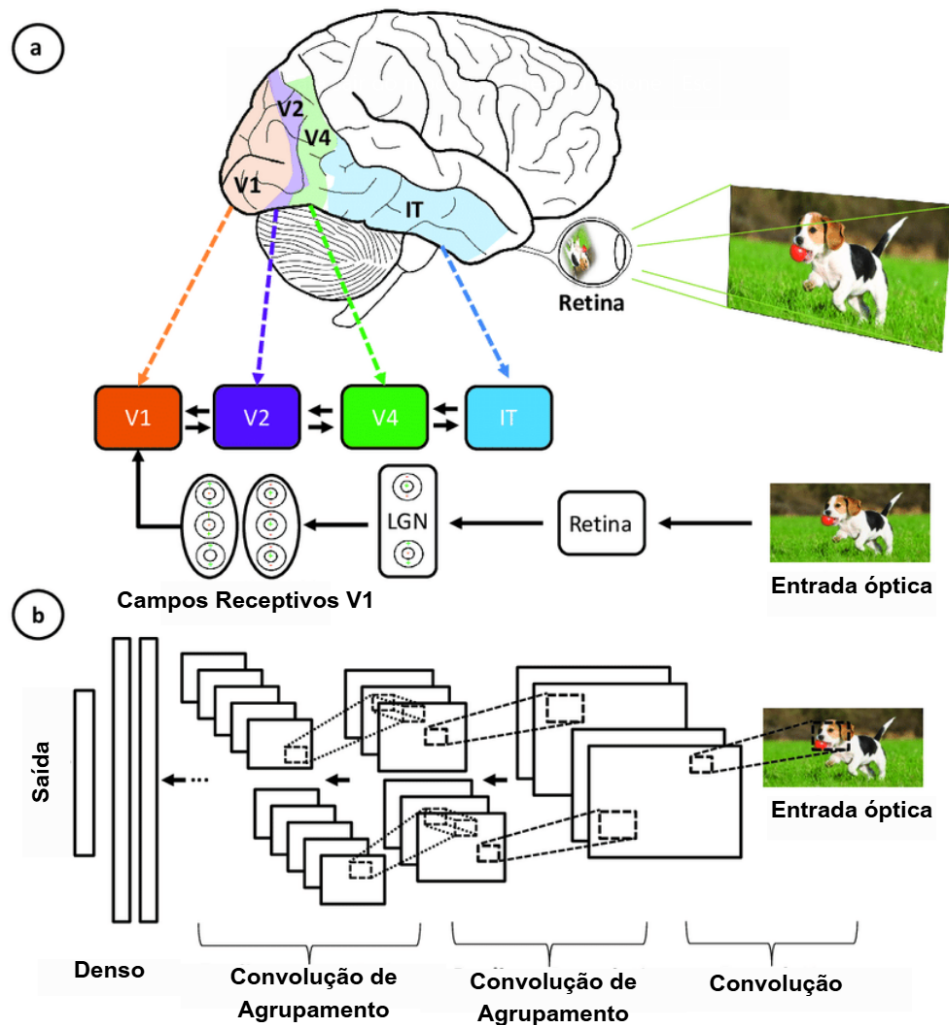


FIGURA 2: Ilustração da correspondência entre as áreas associadas ao córtex visual primário e as camadas em uma rede neural convolucional. (a) Quatro áreas de Brodmann associadas ao fluxo visual ventral. A figura também relata um diagrama de blocos mostrando apenas algumas das muitas projeções para frente e para trás entre essas áreas. (b) O esboço da rede neural convolucional AlexNet em que pares de operadores de convolução seguidos por uma camada de agrupamento máximo são aproximadamente análogos à hierarquia do sistema visual biológico. adaptado de: (ROFFO, 2017).

1.4.1.2. Principais Redes Neurais Convolucionais aplicadas a oftalmologia

Existem duas tarefas principais que as CNNs são projetadas para executar: classificação e segmentação. Ambos os tipos de CNNs tomam uma imagem como

entrada (por exemplo: uma imagem do fundo); no entanto, uma CNN de classificação produz uma saída categórica (por exemplo: uma classificação DR), enquanto uma CNN de segmentação produz outra imagem como saída (por exemplo: uma máscara de vaso retiniano. Comparável a uma Rede Neural padrão, há três camadas na CNN: entrada, oculta e saída. A distinção é que a entrada de imagem para a CNN é a matriz de pixels, e o recurso de imagem obtido pela estimativa de convolução é a saída. O kernel de convolução, do qual a frase "Rede Neural de Convolução" emana, é o segmento mais crucial da CNN. Cada pixel na matriz bidimensional $n \times n$ do Kernel de Convolução tem um peso proporcional (BENET; PELLICER-VALERO, 2022; MUSHTAQ; SINGH, 2024; SCHMIDHUBER, 2015).

Uma CNN é um tipo específico de ANN com muito poucas associações entre as camadas que se esforçam para manter relacionamentos espaciais dentro dos dados. Cada camada funciona em uma CNN, em uma pequena área da camada anterior, com a entrada organizada em uma estrutura de grade e passada por camadas que preservam esses relacionamentos. As CNNs são competentes na criação de um modelo altamente eficaz para dados de entrada, tornando-as intencionais para trabalhos envolvendo imagens. Uma CNN é treinada por meio de retropropagação e gradiente e as camadas de uma CNN (BENET; PELLICER-VALERO, 2022; MUSHTAQ; SINGH, 2024).

As camadas principais são: A camada convolucional, que é responsável pela detecção de padrões locais, como bordas e texturas, utilizando filtros ou kernels que realizam a operação de convolução sobre a imagem. Em seguida, a camada de ativação, geralmente a função Rectified Linear Unit (ReLU) é aplicada para introduzir não linearidade no modelo, permitindo que a rede aprenda representações mais complexas. Por fim, a camada de agrupamento (pooling) reduz a dimensionalidade dos mapas de características, diminuindo o número de parâmetros e a complexidade computacional, além de tornar o modelo mais robusto a variações nos dados (HE et al., 2015; MUSHTAQ; SINGH, 2024; SPRINGENBERG et al., 2015).

Diferentes arquiteturas de CNN já foram apresentadas nos últimos dez anos . Um componente crucial para melhorar a eficiência de muitas aplicações é o design do modelo. Desde 1989 até o presente, a arquitetura da CNN passou por uma série

de mudanças. Essas mudanças compreendem regularização, técnicas de otimização e reestruturação estrutural. Por outro lado, é preciso enfatizar que a grande melhoria na eficácia da CNN é principalmente o resultado do rearranjo dos elementos de processamento e da introdução de novos blocos. O uso da profundidade da rede estava entre os avanços mais inovadores na CNN. A Figura 3 fornece a linha do tempo de várias arquiteturas de CNN (SHRESTHA; MAHMOOD, 2019).

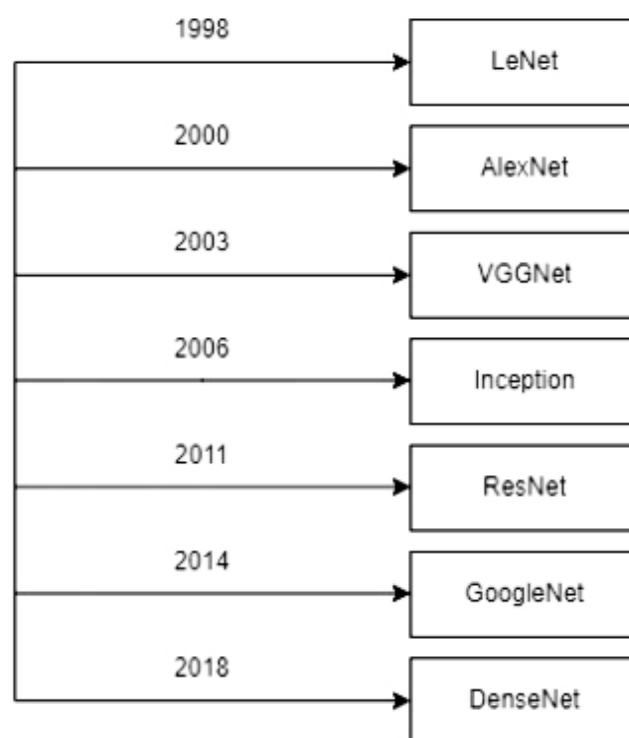


FIGURA 3: Linha do tempo das arquiteturas de redes neurais convolucionais (MUSHTAQ; SINGH, 2024).

1.4.2. Desempenho da IA na Detecção de RD

O desempenho da IA na detecção da RD tem sido amplamente estudado e demonstrado como promissor, trazendo avanços significativos na capacidade de diagnóstico precoce e na triagem em larga escala desta condição. A aplicação de

algoritmos de aprendizado profundo, particularmente CNN, tem permitido que sistemas de IA alcancem níveis de precisão comparáveis ou até superiores aos dos especialistas humanos na análise de imagens de retina (NORIEGA et al., 2021).

Estudos mostram que a IA pode detectar sinais precoces de RD, como microaneurismas, hemorragias e exsudatos, com alta sensibilidade e especificidade, tornando-se uma ferramenta valiosa na identificação de pacientes que necessitam de acompanhamento oftalmológico mais detalhado. Um dos principais fatores que contribuem para o desempenho superior da IA na detecção de RD é sua capacidade de processar grandes volumes de dados e identificar padrões sutis que podem passar despercebidos pelos olhos humanos. Isso é particularmente importante em contextos onde o tempo e os recursos são limitados, como em programas de rastreamento em massa ou em regiões com escassez de especialistas. Sistemas de IA treinados em vastos conjuntos de dados de imagens retinianas podem ser implantados para triagem automática, fornecendo resultados rápidos e consistentes, o que facilita a priorização de casos mais graves para avaliação por oftalmologistas (CHIA et al., 2024; DAI et al., 2021; DONG et al., 2022; ZHANG et al., 2022, 2020).

O desempenho da IA na detecção de RD também tem se mostrado robusto em diversos estudos multicêntricos, onde algoritmos foram testados em diferentes populações e condições de imagem. Em muitos casos, esses sistemas têm demonstrado não apenas alta acurácia, mas também a capacidade de reduzir o número de falsos negativos, um aspecto crítico para evitar que pacientes em risco não sejam adequadamente identificados. Além disso, a IA pode ser ajustada para otimizar o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, dependendo das necessidades do programa de rastreamento ou das políticas de saúde pública (HAO et al., 2022; RAO et al., 2024; SHAH et al., 2020; TSAI et al., 2022; VAGHEFI et al., 2021).

No entanto, o desempenho da IA na detecção de RD também enfrenta desafios. A variabilidade nas condições de captura de imagem, como a qualidade do equipamento ou a técnica utilizada, pode influenciar a acurácia dos resultados, exigindo que os algoritmos sejam treinados e validados em uma ampla gama de cenários para garantir sua generalização. Outro destaque é no acompanhamento oftalmológico, foi constatado que o fluxo de trabalho após um resultado positivo de

triagem DR é aproximadamente três vezes maior sob o IA do que no fluxo humano (DAVILA et al., 2017; DOW et al., 2023a).

1.4.3. Desafios e Limitações da IA no Rastreamento de RD

Embora a pesquisa de IA relacionada aos olhos seja ampla, agora ela se concentra na detecção e estadiamento de doenças a partir de imagens de fundo ou OCT por meio de CNNs, alcançando desempenhos de nível de especialista em muitos casos. Mesmo que a implantação desses sistemas ainda seja limitada, é previsível que essa tendência continue e que esses algoritmos lentamente, mas seguramente, cheguem à prática clínica nos próximos anos. No futuro, será possível classificar automaticamente todas as oftalmopatias usando um sistema de IA baseado em imagem. No entanto, existem preocupações quanto ao grau de qualidade e quantidade do conjunto de dados de aprendizado, bem como sua propensão a overfitting, viés e a baixa precisão devido a dados inadequados (BENET; PELLICER-VALERO, 2022).

Modelos de Deep Learning precisam de uma grande quantidade e qualidade de dados para atingir alta precisão. Em imagens médicas, há escassez de dados rotulados e isso representa um desafio, especialmente para as CNNs. A falta de diversidade dentro dos conjuntos de dados é especialmente preocupante do ponto de vista ético, pois pode exacerbar as já sérias disparidades de assistência médica entre grupos populacionais. Outro problema relacionado a grandes conjuntos de dados é o overfitting. Para superar esse problema, alguns autores empregaram modelos de CNN de ajuste fino e pré-treinados (AlexNet, VggNet, GoogleNet e ResNet, inception e Inception-V3) para classificação de DR (GAO et al., 2019; WAN; LIANG; ZHANG, 2018).

Os melhores modelos CNN pré-treinados de última geração, como VGG e ResNet, DPN, geralmente são treinados no ImageNet, um grande conjunto de dados de imagens naturais, e codificam a hierarquia específica de domínio de recursos de baixo a alto nível. Outro desafio é a "caixa preta" inerente aos algoritmos de aprendizado profundo, que pode dificultar a interpretação das decisões tomadas

pela IA e, conseqüentemente, a confiança dos profissionais de saúde nos resultados gerados (PARMAR et al., 2024).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto dos algoritmos de redes neurais convolucionais (CNN) e análise de dimensão fractal no rastreamento e diagnóstico da RD.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar como a integração dos métodos de dimensão fractal com as redes neurais convolucionais (CNN) pode melhorar a precisão e a eficiência do diagnóstico médico da RD.

3. METODOLOGIA

3.1. Formulação do protocolo de pesquisa e plano de revisão

O processo de revisão é estruturado em três estágios principais, conforme descrito em nosso protocolo de pesquisa: planejamento, execução e avaliação de dados (figura 4). O protocolo de busca é estabelecido após finalizar nossas perguntas de pesquisa, que desempenham um papel crucial na orientação da recuperação de dados de revisão relevantes e na garantia da seleção imparcial de estudos. Com o protocolo foi possível formular um esquema de classificação, identificar publicações pertinentes e definir os critérios para mapear publicações. Empregamos uma estratégia de busca abrangente para capturar todos os dados relevantes do uso dos algoritmos em análise para o rastreio e/ou diagnóstico de DR.

A abordagem para seleção de estudos é sistematicamente projetada para garantir um processo imparcial. O processo de criação da pergunta de pesquisa seguiu o critério PIOCOC para definir os objetivos primário e secundário do estudo, esse é um passo crucial na condução de uma investigação abrangente.

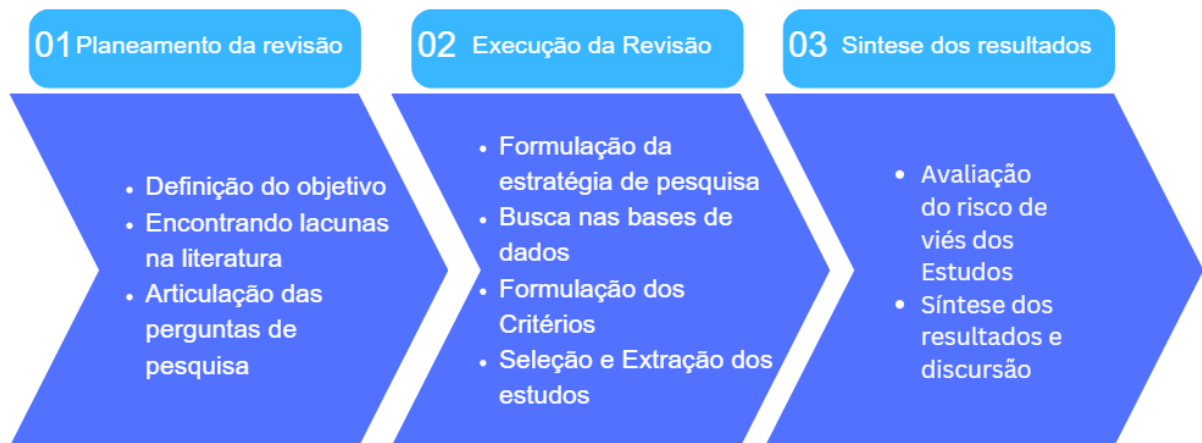


FIGURA 4 - Processo de Condução da revisão sistemática

3.1.1. Base de Dados e Palavras-Chave Utilizadas

A pesquisa para esta revisão sistemática foi conduzida em três das principais bases de dados científicas: PubMed, Scopus, e o Web of Science, escolhidas por sua abrangência e relevância no campo das ciências da saúde e da tecnologia. Essas bases de dados foram selecionadas por conterem uma vasta gama de estudos revisados por pares e publicações acadêmicas de alta qualidade, essenciais para garantir a robustez e a credibilidade dos achados da revisão. Para identificar os estudos relevantes, foi desenvolvida uma estratégia de busca detalhada, utilizando um conjunto específico de palavras-chave e termos de busca. As palavras-chave e termos utilizados para busca com CNNs foram: ("Diabetic Retinopathy" OR "Diabetic Retinopathies" OR "Retinopathies, Diabetic" OR "Retinopathy, Diabetic"), ("Fractals" OR "retinal vessel analysis"), e ("Artificial intelligence" OR "machine learning" OR "deep learning" OR "neural network" OR "convolutional neural network" OR "algorithm" OR "image analysis" OR "image processing"), combinados com os termos ("diagnosis" OR "screen" OR "classification" OR "discriminate") e ("performance" OR "sensitivity" OR "specificity" OR "accuracy" OR "area under the curve" OR "AUC"). Essas palavras-chave foram utilizadas para capturar estudos que abordassem a aplicação de IA e métodos fractais no diagnóstico de RD, com foco em artigos publicados nos últimos cinco anos para garantir que as informações obtidas refletissem as mais recentes inovações e práticas na área. Modificações nos springs de busca foram feitas para cada base de dados visando otimizar e abranger

a busca acadêmica. A combinação desses termos de busca foi essencial para filtrar os estudos mais relevantes e garantir que a revisão incluísse apenas pesquisas que contribuam de maneira significativa para o avanço do conhecimento sobre o uso dessas tecnologias no contexto da RD.

3.1.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Para garantir a relevância e a qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, foram definidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Critérios de inclusão: (1) Estudos que envolvam pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 diagnosticados ou não com RD; (2) Pesquisas que avaliem o uso de tecnologias de CNN, análise de vasos retinianos por geometria fractal, ou uma combinação de ambas no diagnóstico ou rastreamento da RD; (3) Estudos baseados em imagens coloridas do fundo de olho, onde a RD foi avaliada utilizando métricas como sensibilidade (SE), especificidade (SP), acurácia, e a AUC; (4) Artigos publicados nos últimos cinco anos para garantir que a revisão reflita as inovações mais recentes; (5) Apenas estudos completos, revisados por pares, com dados acessíveis sobre os indicadores de desempenho e a metodologia utilizada (6) Comparação direta com a intervenção por métodos tradicionais de rastreamento e diagnóstico de RD avaliada por médico oftalmologista; (7) estudos clínicos (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, Estudos transversais).

Critérios de exclusão: (1) Estudos que não utilizem tecnologias de IA ou métodos de análise fractal para a avaliação da RD; (2) Pesquisas que apresentem dados duplicados, incompletos, ou que não forneçam informações essenciais sobre os resultados; (3) Estudos que não ofereçam indicadores de desempenho claramente definidos ou que tenham dados inacessíveis; (4) Estudos pagos que limitem o acesso completo aos dados ou à metodologia; (5) Artigos de revisão, estudos de caso, relatos de caso, caso controle; (6) Avaliação de outros métodos ou imagens (oct; angiografias; retinografia Ultra Wide Field) (7) Uso de dados públicos para validação sem comparação em um cenário real. A aplicação desses critérios foi fundamental para assegurar que os estudos incluídos sejam relevantes, de alta qualidade e contribuam significativamente para o entendimento do impacto e das limitações das tecnologias em foco no diagnóstico e rastreamento da RD.

3.1.3. Processo de Revisão e Síntese das Informações

O processo de revisão e síntese das informações para esta revisão sistemática foi conduzido de acordo com as diretrizes do PRISMA 2020, garantindo uma abordagem transparente e estruturada para a seleção e análise dos estudos incluídos. Inicialmente, todas as referências identificadas nas bases de dados PubMed, Scopus, e o Web of Science foram importadas para um software de revisões sistemáticas Start, onde os estudos duplicados foram removidos. Em seguida, os títulos e resumos dos estudos restantes foram revisados independentemente por dois pesquisadores, com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para extração e avaliação completa do texto integral. Durante esta etapa, cada estudo foi cuidadosamente examinado para extrair dados relevantes, como o tamanho da amostra, características dos pacientes, tecnologias de CNN ou métodos fractais utilizados, métricas de desempenho (sensibilidade, especificidade, acurácia, AUC), e principais achados.

Após a extração dos dados, os resultados foram sintetizados utilizando uma abordagem qualitativa e quantitativa. A síntese qualitativa envolveu a categorização dos estudos por tipo de tecnologia utilizada, resultados clínicos obtidos e principais limitações identificadas. Já a síntese quantitativa focou na agregação e comparação das métricas de desempenho reportadas, considerando a heterogeneidade dos estudos. Para garantir a confiabilidade dos resultados, qualquer discordância entre os revisores durante o processo de seleção ou extração de dados foi resolvida por consenso. A aplicação rigorosa dessas etapas garantiu que a revisão fosse abrangente e que as conclusões derivadas fossem bem fundamentadas, refletindo com precisão o estado atual da pesquisa sobre o uso de IA e fractais no diagnóstico da RD, mais detalhes de como foram realizados os processos de revisão estão contidos na figura 5.

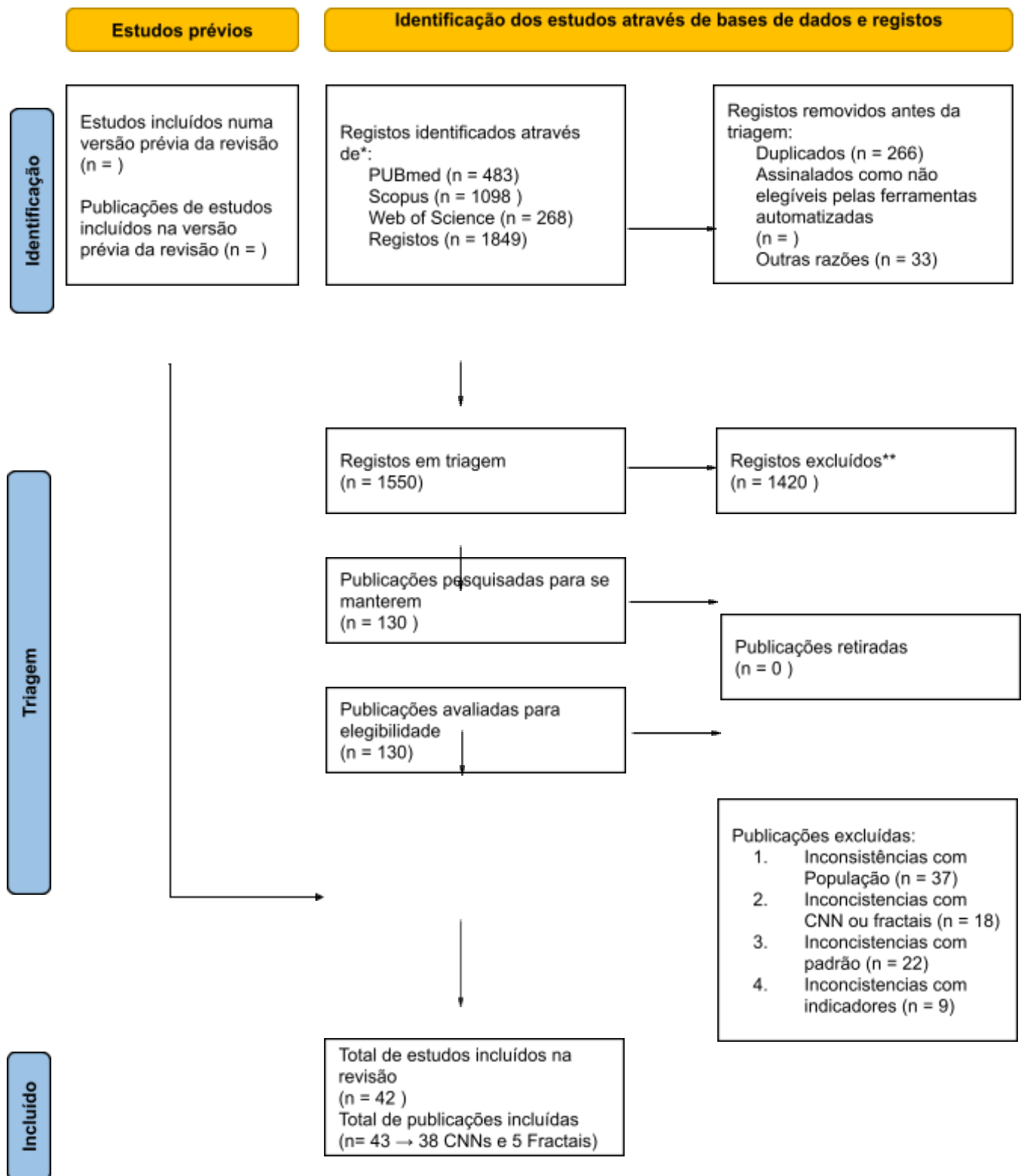


Figura 5 - Diagrama de fluxo Prisma 2020.

3.2. Análise dos Dados

A análise dos dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi realizada de maneira sistemática e estruturada, com o objetivo de avaliar o desempenho das tecnologias de CNN e dos métodos de análise fractal no diagnóstico e rastreamento da RD. Inicialmente, os dados sobre sensibilidade, especificidade, acurácia e AUC foram organizados em tabelas comparativas, permitindo uma visualização clara das métricas de desempenho reportadas em cada estudo. Além disso, a análise considerou a heterogeneidade dos estudos, incluindo variações nas características dos pacientes, nos tipos de imagens retinianas utilizadas e nas abordagens tecnológicas (por exemplo, diferentes algoritmos de CNN ou técnicas fractais como multifractal e lacunaridade). A análise qualitativa focou em aspectos como as limitações metodológicas dos estudos, a aplicabilidade clínica das tecnologias e as lacunas de conhecimento identificadas. Finalmente, os resultados da análise foram interpretados à luz do contexto clínico, discutindo-se as implicações dos achados para a prática médica, bem como as potencialidades e limitações das tecnologias de IA e fractais no rastreamento e diagnóstico da RD.

3.2.1. Métodos de Comparação entre Estudos

Para realizar uma comparação eficaz entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, foram utilizados métodos rigorosos que permitiram a avaliação das diferenças e semelhanças nos resultados, abordagens metodológicas e qualidade dos estudos. Inicialmente, os estudos foram categorizados com base nos tipos de tecnologia avaliados, como diferentes algoritmos CNN, técnicas de análise fractal, ou a combinação de ambas, no diagnóstico da RD. Parâmetros-chave como comparação com padrão ouro e sensibilidade, especificidade, acurácia e AUC foram identificados como as principais métricas para comparação. Estes parâmetros foram extraídos e organizados em uma tabela comparativa, permitindo uma análise lado a lado das performances relatadas. A comparação entre os estudos também envolveu a avaliação da qualidade metodológica de cada pesquisa, utilizando critérios estabelecidos como parte da avaliação do risco de viés. Para isso, foi aplicado o instrumento de avaliação da qualidade, como os protocolos de risco de viés da Joanna Briggs Institute, que ajudou a identificar potenciais fontes de viés e a determinar a força da evidência fornecida por cada estudo TABELA 1. Estudos com

alta qualidade metodológica foram destacados na comparação para garantir que as conclusões fossem baseadas nas evidências mais robustas.

Tabela 1 – Avaliação do risco de viés segundo o “Joanna Briggs Institute (2017)” checklist de avaliação crítica para relatos de caso.

JBI Lista de verificação de avaliação crítica para estudos de precisão de testes diagnósticos

Revisor: A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum Data: 03/2025

Autor: Dai, Ling et al. Ano: 2021 Número de registro: 12:3242

	Sim	Não	Pouco claro	Não aplicável
1. Foi inscrita uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes?	X	☐	☐	☐
2. Um modelo de caso-controle foi evitado?	X	☐	☐	☐
3. O estudo evitou exclusões inapropriadas?	X	☐	☐	☐
4. O estudo evitou exclusões inapropriadas?	X	☐	☐	☐
5. Se um limite foi usado, ele foi pré-especificado?	X	☐	☐	☐
6. É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição alvo?	X	☐	☐	☐
7. Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	X	☐	☐	☐
8. Houve um intervalo apropriado entre o teste índice e o padrão de referência?	☐	☐	☐	X
9. Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	X	☐	☐	☐
10. Todos os pacientes foram incluídos na análise?	X	☐	☐	☐

Avaliação geral: Incluir ☒ Excluir ☐ Procure mais informações ☐

3.2.2. Limitações da Análise e Controle de Viés

Apesar dos esforços para conduzir uma revisão sistemática rigorosa e abrangente, certas limitações na análise e no controle de viés precisam ser reconhecidas. Uma das principais limitações é a heterogeneidade dos estudos incluídos. As variações nas populações de estudo, nos métodos de aquisição de imagens retinianas, nas tecnologias de CNN e nos métodos de análise fractal utilizados podem introduzir inconsistências nos resultados, dificultando a comparação direta e a agregação dos dados em análises quantitativas, como meta-análises. A variabilidade intrínseca entre os estudos pode ter influenciado as conclusões finais, especialmente considerando os estudos de Df, onde tivemos que expandir os tipos de imagens utilizadas uma vez que quantidade de estudos utilizando apenas retinografias convencionais inviabiliza a comparação das CNNs e fractais. Outra limitação significativa é a qualidade variável dos estudos. Apesar da aplicação do protocolo de risco de viés para avaliar os estudos, alguns estudos podem ter apresentado viés de seleção, viés de desempenho, ou viés de relato que não foram completamente eliminados, afetando a robustez dos achados. Além disso, a maioria dos estudos incluídos foi baseada em dados retrospectivos, o que pode introduzir viés retrospectivo, onde as condições de coleta de dados e as características dos pacientes não são controladas de maneira prospectiva. Esse tipo de viés pode impactar a generalização dos resultados e a validade externa das conclusões.

O viés de publicação também é uma preocupação, uma vez que estudos com resultados positivos ou significativos têm maior probabilidade de serem publicados, enquanto estudos com resultados negativos ou inconclusivos podem não ter sido incluídos nas bases de dados pesquisadas. Isso pode ter levado a uma superestimação das capacidades das tecnologias de CNN e dos métodos de fractais no diagnóstico da RD. Além disso, a seleção das bases de dados utilizadas para a revisão, embora abrangente, pode ter limitado a inclusão de estudos relevantes publicados em outras línguas ou em periódicos não indexados nas bases selecionadas (PubMed, Scopus, e Web of Science). A limitação dos últimos cinco anos, embora justificada para captar inovações recentes, pode ter excluído estudos anteriores que poderiam fornecer uma base de comparação histórica valiosa. No

controle de viés, foram aplicadas estratégias como a dupla revisão independente para a seleção dos estudos e a extração dos dados, e a resolução de discordâncias através de consenso. No entanto, o processo de revisão sistemática depende, em parte, do julgamento subjetivo dos revisores, o que pode introduzir viés de interpretação. Além disso, a análise de sensibilidade foi realizada para testar a robustez das conclusões, excluindo estudos de alta heterogeneidade ou alto risco de viés, mas essas exclusões podem ter limitado a generalização dos resultados.

4. RESULTADOS OU RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Métodos de Redes Neurais no Diagnóstico de RD

Estudos recentes sobre o uso de IA no rastreamento da RD têm demonstrado avanços significativos, tanto em termos de precisão diagnóstica quanto na viabilidade de implementar essas tecnologias em contextos clínicos e de saúde pública. Estudos clínicos recentes conduzidos com IDx-DR demonstraram uma alta sensibilidade e especificidade, os resultados mostraram que, apesar das variações nas populações e nas condições de captura das imagens, os sistemas de IA mantiveram uma alta precisão diagnóstica, sugerindo que esses algoritmos podem ser adaptados para diferentes contextos clínicos com eficácia. Esses estudos também destacaram a importância da continuidade do treinamento e da validação dos modelos de IA para garantir que eles mantenham a precisão e a robustez ao longo do tempo (DOW et al., 2023; GRZYBOWSKI et al., 2023).

O uso de CNNs treinadas em imagens de retina capturadas com dispositivos portáteis não midriáticos, mostrou eficácia na detecção de RD em ambientes com recursos limitados, evidenciando a aplicabilidade da IA em saúde pública. Outros dois estudos, realizados com o algoritmo Medios AI-DR, foram validados em uma população etnicamente diversa, também obtiveram altos índices de acurácia na triagem para RD, destacando a generalização da IA em diferentes populações. Adicionalmente, mais dois estudos de validação com CNN também indicaram excelente desempenho em detectar casos de RD, incluindo em triagens comunitárias, com grande potencial para aliviar a carga sobre profissionais de saúde em cenários com poucos especialistas. Ainda sim, todos os modelos apresentam

algumas limitações relacionadas a imagens de baixa qualidade e a taxa de falsos positivos indicam que ajustes podem ser necessários para melhorar a robustez. (ACHARYYA et al., 2024; NDERITU et al., 2021; RAO et al., 2024; SHAH et al., 2020; SOSALE et al., 2020, 2020)

Um estudo utilizando um modelo treinado em imagens de pacientes brasileiros, mostrou excelente desempenho na detecção de RD, alcançando alta sensibilidade e especificidade, com uma ACU de 0.98. Além disso, um modelo de deep learning aplicado a uma câmera portátil obteve resultados igualmente promissores na detecção de RD e RD ameaçadora à visão, com alto desempenho em ambientes de triagem. Ambos os estudos ressaltam a viabilidade da IA para otimizar os processos de triagem através do avanço na aplicabilidade dos modelos de IA, com o desenvolvimento de técnicas que permitem aos médicos entenderem melhor como as redes neurais chegam a suas conclusões por meio de mapas de calor, ampliando o acesso ao diagnóstico e prevenindo a cegueira evitável (figura 6). Embora a qualidade das imagens e a necessidade de ajustes para diferentes populações ainda sejam desafios a serem superados (DOS REIS et al., 2024; MALERBI et al., 2022, 2024).

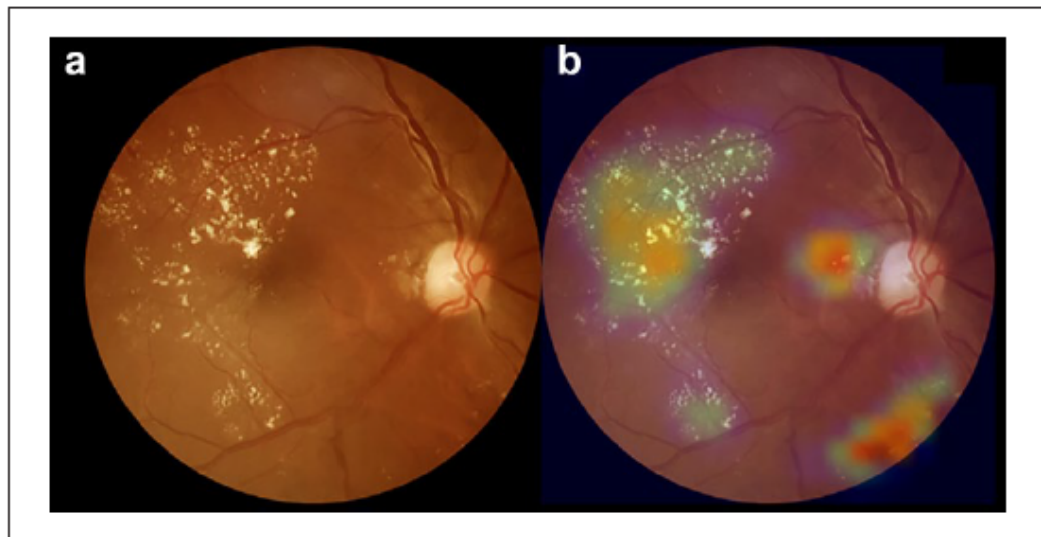


Figura 6. Exemplo de visualização de mapa de calor usando o método gradiente. (a) Fotografia colorida do fundo mostrando exsudatos duros e microaneurismas na região macular, sugerindo a possibilidade de edema macular diabético. (b) Sobreposição com a visualização do mapa de calor GradCam pode ajudar a fazer um diagnóstico, pois as modificações são sinalizadas em uma escala de cores, de azul (baixa importância) a vermelho (alta importância) (MALERBI et al., 2022).

Outras análises também compararam algoritmos híbridos que combinam diferentes arquiteturas de CNNs, como VGGNet combinados com ResNet ou U-net e EfficientNet6. Os algoritmos híbridos têm mostrado potencial para melhorar a precisão e a robustez, especialmente em cenários onde os dados são limitados ou apresentam variabilidade significativa. Podemos ver os diferentes tipos de algoritmos e suas principais métricas de desempenho melhor na TABELA 2. Em um estudo, uma combinação de CNNs aplicadas a triagem teve taxa de ganho de precisão diagnóstica 16,57% maior do que a do investigador, enquanto a taxa média de ganho de tempo de diagnóstico foi 37,32% menor (BELLEMO et al., 2019; TOKUDA et al., 2022; YANG et al., 2022).

No entanto, demais artigos também apontam para desafios persistentes, como a necessidade de melhorar a aplicabilidade dos modelos de IA e garantir que as decisões geradas sejam compreensíveis e confiáveis para os profissionais de saúde. Além disso, há um reconhecimento crescente da necessidade de validar esses sistemas em diferentes populações para garantir que eles funcionem de maneira eficaz e equitativa em contextos diversos. Para enfrentar esses desafios, a pesquisa em IA para RD está cada vez mais focada em desenvolver algoritmos que não apenas ofereçam alta precisão, mas também transparência e robustez, capazes de suportar as exigências de um ambiente clínico real (GOGNIEVA et al., 2024; RAO et al., 2022; ZHANG et al., 2022).

Tabela 2: Descrição dos Estudos sobre Algoritmos de CNNs e Fractais (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, [2024]).

Algoritmos para rastreio de RD				
Estudo	População	Método	Nº de Imagens	Resultados
DOI: 10.1038/s41467-021-23458-5)	China	ResNet e Mask R-CNN	466.247	AUC para os estágios de RD: 0.943 (leve), 0.955 (moderada), 0.960 (severa), 0.972 (proliferativa)
DOI: 10.4103/IJO.IJO_3342_22	India	CNN	2.261	Sensibilidade: 95.12%, Especificidade: 85.77%, AUC: 0.9632
DOI: 10.1186/s12967-024-05597-7	China	U-Net e Fractais	332	AUC: 0.940 ± 0.014, Sensibilidade: 89.2%, Especificidade: 91.3%, Acurácia: 90.4 ± 3.9%
DOI: 10.1186/s13098-024-01447-0	Brasil	Inception V3	15.816	AUC: 0.98, Sensibilidade: 93.5%, Especificidade: 94.6%
DOI: 10.3390/medicina58111681	Japão	U-Net e EfficientNet6	89	AUC: 0.884 (RDNPL), AUC: 1.0 (DRNPM), Sensibilidade: 81.2%, Especificidade: 88.8%

Fonte: O autor, 2025.

4.1.1. Métodos de fractais no Diagnóstico de RD

A aplicação clínica de técnicas baseadas em geometria fractal, como a Df e multifractal, tem se mostrado promissora na análise quantitativa da rede vascular retiniana em pacientes com RD. Essas medidas permitem descrever a complexidade da vascularização com alta sensibilidade, particularmente útil para detectar alterações precoces na microvasculatura como podemos ver na tabela 3. Estudos demonstram que a Df tende a diminuir com o avanço da RD, indicando simplificação e disfunção da rede vascular, o que foi corroborado por Deng et al. (2024), que encontraram valores significativamente menores de Df em pacientes com RD comparados a indivíduos saudáveis, com redução progressiva conforme o agravamento da doença (DENG et al., 2024).

A análise multifractal, por sua vez, captura variações estruturais mais sutis e em múltiplas escalas, sendo mais sensível que a Df simples na detecção de

alterações iniciais. El Damrawi et al. (2020) confirmaram que parâmetros multifractais extraídos de imagens OCTA, como D0, D1, D2 e lacunaridade, permitem distinguir com acurácia superior a 96% entre olhos normais, diabéticos sem RD e casos leves a moderados de RD não proliferativa, principalmente quando integrados a redes neurais artificiais (EL DAMRAWI et al., 2020).

A superioridade da análise multifractal sobre a fractal simples também foi evidenciada por Zhang et al. (2024), que combinaram características morfológicas (Df, tortuosidade, diâmetro vascular) e funcionais (relação de densidade óptica relacionada à saturação de oxigênio) para diagnosticar RD leve, alcançando AUC de 0,94 com modelo baseado em aprendizado de máquina. Isso demonstra a importância de abordagens híbridas que considerem não apenas a estrutura, mas também a função vascular (ZHANG et al., 2024).

Além disso, estudos recentes vêm integrando essas técnicas com algoritmos de inteligência artificial, otimizando a capacidade diagnóstica. Um exemplo é o modelo preditivo proposto por Wang et al. (2022), que incorporou Df, tortuosidade arterial e calibre venular em um nomograma de risco, alcançando AUC de 0,91 na coorte de treinamento e 0,87 na de validação para detecção precoce de RD (WANG et al., 2022).

Por fim, a análise longitudinal conduzida por Khan et al. (2022) identificou que alterações discretas na Df, espessura e tortuosidade dos vasos estão correlacionadas com fatores sistêmicos como pressão arterial e lipídios séricos, sugerindo que a geometria vascular pode funcionar como biomarcador precoce e dinâmico da progressão da RD (KHAN et al., 2022).

Tabela 3: Evidências da Detecção Precoce da Retinopatia Diabética por Métodos Fractais (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, [2024]).

Algoritmos para rastreio de RD					
Estudo	Tipo de Análise de Fractal	Técnica de Imagem	Estágio Detectado	Sensibilid ade / AUC	Observações
El Damrawi et al. (2020)	Multifractal (D0, D1, D2, lacunaridade)	OCTA	RD leve a moderada (RDNP)	Acurácia 97,78%	Identificação precisa entre grupos com e sem RD leve usando ANN
Deng et al. (2024)	Df simples	Ultra-wide field (UWF)	Todos os estágios	AUC 0,913	Df diminui progressivamente com gravidade da RD
Zhang et al. (2024)	Df + características funcionais	Fundo de olho	RD leve	AUC 0,94	Análise combinada morfológica e funcional melhora performance
Wang et al. (2022)	Df + tortuosidade	Fundo de olho	Detecção precoce	AUC 0,91 (treinamento), 0,87 (validação)	Nomograma preditivo com variáveis vasculares
Khan et al. (2022)	Df + lacunaridade	Fundo de olho (longitudinal)	Detecção precoce + progressão	Kappa ≥ 0,8	Correlação com fatores sistêmicos ao longo do tempo

Fonte: O autor, 2025.

4.1.2. Desafios Encontrados e Potencial Transformador do Algoritimos

Apesar dos avanços na caracterização morfológica da vasculatura retiniana por meio de técnicas fractais, ainda existem desafios práticos que limitam sua ampla adoção clínica. A sensibilidade dessas métricas à qualidade das imagens, por exemplo, pode comprometer a precisão das análises mais até do que os métodos de CNN, especialmente em imagens com baixo contraste ou artefatos, comuns em

ambientes não controlados. El Damrawi et al. (2020) ressaltam que, embora a análise multifractal aplicada a imagens OCTA tenha se mostrado altamente eficaz na distinção entre diferentes estágios da RD, o desempenho do sistema depende diretamente da resolução e da segmentação correta dos vasos, que podem ser afetadas por variabilidade técnica ou ocular (EL DAMRAWI et al., 2020).

Além disso, os métodos de cálculo de Df e multifractais ainda não são padronizados na literatura, o que dificulta a comparação direta entre estudos e a reprodutibilidade dos resultados em diferentes populações e equipamentos. A heterogeneidade nas ferramentas analíticas pode gerar discrepâncias nos valores absolutos obtidos, tornando necessária uma normalização metodológica para que esses parâmetros possam ser efetivamente utilizados em protocolos clínicos. Este ponto é particularmente importante quando se considera a aplicação longitudinal dessas métricas, como sugerido por Khan et al. (2022), que observaram variações temporais nos parâmetros vasculares correlacionadas a fatores sistêmicos, indicando a necessidade de controle rigoroso das condições de aquisição para evitar vieses interpretativos. Outro aspecto relevante é que a Df, isoladamente, pode não capturar a totalidade das alterações funcionais e hemodinâmicas presentes nas fases iniciais da doença. Modelos que combinam múltiplos parâmetros estruturais e funcionais, como os propostos por Zhang et al. (2024) e Wang et al. (2022), demonstram desempenho significativamente superior, reforçando a ideia de que abordagens integradas são mais eficazes na estratificação de risco e detecção precoce da RD (KHAN et al., 2022; ZHANG et al., 2024).

Por outro lado, os algoritmos de CNNs, são capazes de processar grandes volumes de dados de imagem, identificando padrões complexos através do aprendizado profundo. A IA pode analisar imagens retinianas com alta precisão, mesmo em condições de imagem subótimas, e é particularmente útil para a triagem em larga escala, onde a eficiência e a rapidez são essenciais. No entanto, um dos desafios dos algoritmos de IA é a "caixa preta" de suas decisões, onde o processo exato pelo qual o algoritmo chega a uma conclusão pode ser opaco, gerando desconfiança e limitando sua aceitação clínica (LI et al., 2022; SALONGCAY et al., 2024; VAN; THI, 2024).

O potencial transformador dessas tecnologias também se estende à personalização do cuidado com o paciente. Com a IA e os fractais, é possível não apenas diagnosticar RD de forma mais precoce, mas também monitorar a progressão da doença com maior precisão, permitindo ajustes no tratamento conforme necessário. Modelos de CNN com pesos ajustados a partir de outros algoritmos como a Df tem maior acurácia diagnóstica que modelos isolados. Essa abordagem personalizada pode levar a melhores resultados visuais a longo prazo, reduzindo a incidência de complicações graves, como a cegueira, e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (EL DAMRAWI et al., 2020).

Portanto, embora a geometria fractal represente uma ferramenta promissora, sua maior contribuição parece emergir quando utilizada de forma complementar a outras métricas morfológicas e funcionais, dentro de sistemas híbridos de apoio à decisão clínica. Justamente se tratando disso que as CNNs podem se beneficiar da Df na construção de modelos preditivos para identificar pacientes mais precocemente, bem como detectar os que estão em maior risco de progressão rápida da doença ou que podem responder melhor a determinados tratamentos, assim como também conseguem classificar melhor os estágios da RD permitindo uma abordagem mais personalizada e eficiente no manejo da RD. Investimentos futuros devem focar na padronização dos algoritmos de cálculo, na melhoria da qualidade das imagens de entrada e na validação multicêntrica dessas abordagens, a fim de viabilizar sua implementação na rotina oftalmológica.

4.2. Desafios para a Implementação Clínica

Apesar desse potencial transformador, é importante reconhecer que a implementação dessas tecnologias enfrenta desafios, incluindo a necessidade de validação contínua em populações diversas, a integração nos fluxos de trabalho clínicos existentes, e a garantia de que os sistemas que contenham Df ou CNN sejam explicáveis e transparentes para ganhar a confiança dos profissionais de saúde. Embora os métodos semi-automatizados de segmentação vascular utilizados nos estudos de Khan et al. (2022) e Zhang et al. (2024) tenham demonstrado boa acurácia na extração de características morfológicas da retina, essa abordagem apresenta limitações importantes para pesquisas em larga escala. A dependência de intervenção manual ou supervisão humana compromete a eficiência do processo, restringindo o volume de imagens que podem ser analisadas, o que reduz o potencial de generalização dos modelos desenvolvidos. Além disso, a necessidade de operadores especializados torna difícil a integração desse tipo de método em sistemas de saúde com alta demanda ou em programas de rastreamento populacional, especialmente em regiões com recursos limitados. Para que tecnologias baseadas em análise vascular sejam aplicadas de forma ampla e automatizada na prática clínica, torna-se essencial o avanço de ferramentas de segmentação totalmente automatizadas, que mantenham a acurácia sem comprometer a escalabilidade (KHAN et al., 2022; ZHANG et al., 2024).

Um dos principais desafios é a validação e generalização dos modelos de IA. Quanto à validação, frequentemente encontramos inconsistências relativas ao padrão de referência durante a fase de treinamento, o que gera uma dúvida para maioria dos leitores quanto a isso. Se tratando de IA é comum questionar se as imagens de treino estão em concordância com o padrão e os dados também podem não ser representativos de todas as populações ou condições clínicas, principalmente quando se trata de grandes volumes de dados. Isso acaba levando a preocupações sobre a generalização desses modelos para diferentes grupos demográficos ou para ambientes de saúde com recursos limitados (LI et al., 2022; SALONGCAY et al., 2024; VAN; THI, 2024).

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática evidenciou que a convergência entre algoritmos de CNNs e métodos de análise fractal representa uma estratégia inovadora e altamente promissora para o rastreamento e diagnóstico da RD. As CNNs demonstraram elevado desempenho na identificação de alterações retinianas, mesmo em cenários com limitações técnicas, enquanto os métodos fractais, sobretudo a análise multifractal e a lacunaridade, mostraram-se sensíveis à complexidade e à heterogeneidade da rede vascular, detectando alterações morfológicas precoces não perceptíveis por abordagens tradicionais. A integração dessas técnicas revelou ganhos significativos em acurácia diagnóstica, reforçando o potencial transformador dos modelos híbridos no contexto da saúde ocular. Contudo, a aplicabilidade clínica ainda demanda esforços em padronização metodológica, validação multicêntrica e aprimoramento da qualidade das imagens. Superadas essas barreiras, a implementação dessas tecnologias poderá não apenas otimizar o diagnóstico precoce da RD, mas também personalizar o acompanhamento clínico e ampliar o acesso à triagem em larga escala, especialmente em regiões com escassez de recursos especializados. Assim, a sinergia entre inteligência artificial e geometria fractal surge como um caminho estratégico para fortalecer políticas públicas de prevenção à cegueira e impulsionar a medicina de precisão na oftalmologia.

REFERÊNCIAS

ABDELSALAM, M. M.; ZAHRAN, M. A. A Novel Approach of Diabetic Retinopathy Early Detection Based on Multifractal Geometry Analysis for OCTA Macular Images Using Support Vector Machine. **IEEE Access**, v. 9, p. 22844–22858, 2021.

ABRÀMOFF, M. D. et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. **NPJ Digital Medicine**, v. 1, p. 39, 28 ago. 2018.

ACHARYYA, M. et al. A double-blinded study for quantifiable assessment of the diagnostic accuracy of AI tool “ADVEN-i” in identifying diseased fundus images including diabetic retinopathy on a retrospective data. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 72, n. Suppl 1, p. S46–S52, 1 jan. 2024.

BARBER, A. J. et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. **Journal of Clinical Investigation**, v. 102, n. 4, p. 783–791, 15 ago. 1998.

BARTOL-PUYAL, F. DE A. et al. Efficacy of estimations of Hartmann-Shack sensors in small pupil sizes. **Saudi Journal of Ophthalmology: Official Journal of the Saudi Ophthalmological Society**, v. 38, n. 2, p. 168–172, 2024.

BELLEMO, V. et al. Artificial intelligence using deep learning to screen for referable and vision-threatening diabetic retinopathy in Africa: a clinical validation study. **The Lancet Digital Health**, v. 1, n. 1, p. e35–e44, 1 maio 2019.

BELTRAMO, E.; PORTA, M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 26, p. 3218–3225, 2013.

BENET, D.; PELLICER-VALERO, O. J. Artificial intelligence: the unstoppable revolution in ophthalmology. **Survey of Ophthalmology**, v. 67, n. 1, p. 252–270, 2022.

BRISOLA, E. B. V.; CURY, V. E. Researcher experience as an instrument of investigation of a phenomenon: An example of heuristic research. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 33, p. 95–105, mar. 2016.

BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615–1625, jun. 2005.

CARSTENSEN, B.; RØNN, P. F.; JØRGENSEN, M. E. Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in Denmark 1996-2016. **BMJ open diabetes research & care**, v. 8, n. 1, p. e001071, maio 2020.

CHELONI, R. et al. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 9, n. 3, p. e022188, 3 mar. 2019.

CHEN, S. et al. Remnant cholesterol is correlated with retinal vascular morphology and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, n. 1, p. 75, 11 mar. 2024.

CHEUNG, N. et al. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 106–110, jan. 2009.

CHIA, M. A. et al. Validation of a deep learning system for the detection of diabetic retinopathy in Indigenous Australians. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 108, n. 2, p. 268–273, 29 jan. 2024.

COWIE, C. C.; CASAGRANDE, S. S.; GEISS, L. S. Prevalence and Incidence of Type 2 Diabetes and Prediabetes. Em: COWIE, C. C. et al. (Eds.). **Diabetes in America**. 3rd. ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018.

DAI, L. et al. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 3242, 28 maio 2021.

DAVILA, J. R. et al. Predictors of Photographic Quality with a Handheld Nonmydriatic Fundus Camera Used for Screening of Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. **Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde**, v. 238, n. 1–2, p. 89–99, 2017.

DAXER, A. Characterisation of the neovascularisation process in diabetic retinopathy by means of fractal geometry: diagnostic implications. **Graefe's Archive for Clinical**

and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie, v. 231, n. 12, p. 681–686, dez. 1993.

DE FAUW, J. et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. **Nature Medicine**, v. 24, n. 9, p. 1342–1350, set. 2018.

DENG, X.-Y. et al. Retinal vascular morphological characteristics in diabetic retinopathy: an artificial intelligence study using a transfer learning system to analyze ultra-wide field images. **International Journal of Ophthalmology**, v. 17, n. 6, p. 1001–1006, 18 jun. 2024.

DONG, L. et al. Artificial Intelligence for Screening of Multiple Retinal and Optic Nerve Diseases. **JAMA network open**, v. 5, n. 5, p. e229960, 2 maio 2022.

DOS REIS, M. A. et al. Advancing healthcare with artificial intelligence: diagnostic accuracy of machine learning algorithm in diagnosis of diabetic retinopathy in the Brazilian population. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 16, p. 209, 29 ago. 2024.

DOW, E. R. et al. Artificial Intelligence Improves Patient Follow-Up in a Diabetic Retinopathy Screening Program. **Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, v. 17, p. 3323–3330, 2 nov. 2023a.

DOW, E. R. et al. Artificial Intelligence-Human Hybrid Workflow Enhances Teleophthalmology for the Detection of Diabetic Retinopathy. **Ophthalmology Science**, v. 3, n. 4, 1 dez. 2023b.

DUPONT, M. et al. Comparison of Retinal Imaging Techniques in Individuals with Pulmonary Artery Hypertension Using Vessel Generation Analysis. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 12, p. 1985, 28 nov. 2022.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 12. **Ophthalmology**, v. 98, n. 5, Supplement, p. 823–833, 1 maio 1991.

EJAZ, S. et al. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during

diabetes retinopathy. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 10, n. 1, p. 53–63, jan. 2008.

EL DAMRAWI, G. et al. Enforcing artificial neural network in the early detection of diabetic retinopathy OCTA images analysed by multifractal geometry. **Journal of Taibah University for Science**, v. 14, n. 1, p. 1067–1076, 1 jan. 2020.

FREEDMAN, I. G. et al. The Impact of Image Processing Algorithms on Optical Coherence Tomography Angiography Metrics and Study Conclusions in Diabetic Retinopathy. **Translational Vision Science & Technology**, v. 11, n. 9, p. 7, 15 set. 2022.

GAO, Z. et al. Diagnosis of Diabetic Retinopathy Using Deep Neural Networks. **IEEE Access**, v. 7, p. 3360–3370, 2019.

GOGNIEVA, D. et al. Diabetic Retinopathy Diagnosis based on Convolutional Neural Network in the Russian Population: A Multicenter Prospective Study. **Current Diabetes Reviews**, v. 20, n. 8, p. 77–83, 2024.

GRZYBOWSKI, A. et al. Diagnostic Accuracy of Automated Diabetic Retinopathy Image Assessment Softwares: IDx-DR and Medios Artificial Intelligence. **Ophthalmic Research**, v. 66, n. 1, p. 1286–1292, 2023.

HAO, S. et al. Clinical evaluation of AI-assisted screening for diabetic retinopathy in rural areas of midwest China. **PloS One**, v. 17, n. 10, p. e0275983, 2022.

HE, K. et al. **Delving Deep into Rectifiers: Surpassing Human-Level Performance on ImageNet Classification**. 2015 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). **Anais...** Em: 2015 IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTER VISION (ICCV). dez. 2015. Disponível em: <<https://ieeexplore.ieee.org/document/7410480>>. Acesso em: 21 mar. 2025

HEALD, A. H. et al. Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data. **Cardiovascular Endocrinology & Metabolism**, v. 9, n. 4, p. 183–185, dez. 2020.

HEATON, J. Ian Goodfellow, Yoshua Bengio, and Aaron Courville: Deep learning.

Genetic Programming and Evolvable Machines, v. 19, n. 1, p. 305–307, 1 jun. 2018.

HSIAO, C.-C. et al. Correlations between visual acuity and macular microvasculature quantified with optical coherence tomography angiography in diabetic macular oedema. **Eye**, v. 34, n. 3, p. 544–552, mar. 2020.

HUANG, F. et al. Reliability of Using Retinal Vascular Fractal Dimension as a Biomarker in the Diabetic Retinopathy Detection. **Journal of Ophthalmology**, v. 2016, n. 1, p. 6259047, 2016.

HUANG, H. et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. **Diabetes**, v. 64, n. 1, p. 200–212, jan. 2015.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. **The Journal of Physiology**, v. 195, n. 1, p. 215–243, mar. 1968.

IPP, E. et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. **JAMA network open**, v. 4, n. 11, p. e2134254, 1 nov. 2021.

JOUSSEN, A. M. et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 17, n. 1, p. 76–78, jan. 2003.

KHAN, R. et al. The Longitudinal Assessment of Vascular Parameters of the Retina and Their Correlations with Systemic Characteristics in Type 2 Diabetes—A Pilot Study. **Vision**, v. 6, n. 3, p. 45, 20 jul. 2022.

KOSTIC, M. et al. Investigating the Fractal Dimension of the Foveal Microvasculature in Relation to the Morphology of the Foveal Avascular Zone and to the Macular Circulation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 1233, 5 set. 2018.

LEMMENS, S. et al. Systematic Review on Fractal Dimension of the Retinal Vasculature in Neurodegeneration and Stroke: Assessment of a Potential Biomarker. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 16, 2020.

LI, N. et al. A stratified analysis of a deep learning algorithm in the diagnosis of diabetic retinopathy in a real-world study. **Journal of Diabetes**, v. 14, n. 2, p. 111–120, fev. 2022.

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

LIU, H. et al. Economic evaluation of combined population-based screening for multiple blindness-causing eye diseases in China: a cost-effectiveness analysis. **The Lancet. Global Health**, v. 11, n. 3, p. e456–e465, mar. 2023.

MAINSTER, M. A. The fractal properties of retinal vessels: embryological and clinical implications. **Eye (London, England)**, v. 4 (Pt 1), p. 235–241, 1990.

MALERBI, F. K. et al. Diabetic Retinopathy Screening Using Artificial Intelligence and Handheld Smartphone-Based Retinal Camera. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 16, n. 3, p. 716–723, maio 2022.

MALERBI, F. K. et al. Automated Identification of Different Severity Levels of Diabetic Retinopathy Using a Handheld Fundus Camera and Single-Image Protocol. **Ophthalmology Science**, v. 4, n. 4, 1 jul. 2024.

MANDELBROT, B. B. A Fractal's Lacunarity, and how it can be Tuned and Measured. Em: NONNENMACHER, T. F.; LOSA, G. A.; WEIBEL, E. R. (Eds.). **Fractals in Biology and Medicine**. Basel: Birkhäuser Basel, 1994. p. 8–21.

MANDELBROT, B. B.; WHEELER, J. A. The Fractal Geometry of Nature. **American Journal of Physics**, v. 51, n. 3, p. 286–287, 1 mar. 1983.

MENDONÇA, M. B. DE M. DE et al. Fractal analysis of retinal vascular tree: segmentation and estimation methods. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, p. 413–422, jun. 2007.

MUSHTAQ, S.; SINGH, O. Convolution Neural Networks for Disease Prediction:

Applications and Challenges. **Scalable Computing: Practice and Experience**, v. 25, n. 1, p. 615–636, 4 jan. 2024.

NAGPAL, M.; MARLECHA, S.; NAGPAL, K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 30, n. 3, p. 452–458, mar. 2010.

NATHAN, D. M.; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. **Diabetes Care**, v. 37, n. 1, p. 9–16, 2014.

NDERITU, P. et al. Deep learning for gradability classification of handheld, non-mydratic retinal images. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 9469, 4 maio 2021.

NETO, H. DE A. P. et al. Perspectivas futuras em tecnologia de diagnosticos para doencas oculares. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 3510–3517, 30 jan. 2024.

NORIEGA, A. et al. Screening Diabetic Retinopathy Using an Automated Retinal Image Analysis System in Independent and Assistive Use Cases in Mexico: Randomized Controlled Trial. **JMIR Formative Research**, v. 5, n. 8, p. e25290, 26 ago. 2021.

PARMAR, U. P. S. et al. Artificial Intelligence (AI) for Early Diagnosis of Retinal Diseases. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 60, n. 4, p. 527, 23 mar. 2024.

PATTON, N. et al. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 25, n. 1, p. 99–127, jan. 2006.

POPOVIC, N. et al. Fractal characterization of retinal microvascular network morphology during diabetic retinopathy progression. **Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)**, p. e12531, 19 jan. 2019.

QIAO, L.; ZHU, Y.; ZHOU, H. Diabetic Retinopathy Detection Using Prognosis of Microaneurysm and Early Diagnosis System for Non-Proliferative Diabetic Retinopathy Based on Deep Learning Algorithms. **IEEE Access**, v. 8, p. 104292–104302, 2020.

RAO, D. P. et al. Towards a Device Agnostic AI for Diabetic Retinopathy Screening: An External Validation Study. **Clinical Ophthalmology**, v. 16, p. 2659–2667, 17 ago. 2022.

RAO, D. P. et al. Evaluation of an AI algorithm trained on an ethnically diverse dataset to screen a previously unseen population for diabetic retinopathy. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 72, n. 8, p. 1162–1167, 1 ago. 2024.

ROFFO, G. **Ranking to Learn and Learning to Rank: On the Role of Ranking in Pattern Recognition Applications**. arXiv, , 1 jun. 2017. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1706.05933>>. Acesso em: 28 mar. 2025

ROMEO, G. et al. Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2241–2248, jul. 2002.

RUTA, L. M. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. **Diabetic Medicine**, v. 30, n. 4, p. 387–398, 2013.

SABANAYAGAM, C. et al. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. **Ophthalmic Epidemiology**, v. 23, n. 4, p. 209–222, ago. 2016.

SALEEM, T. J.; CHISHTI, M. A. Deep Learning for Internet of Things Data Analytics. **Procedia Computer Science**, 16th Learning and Technology Conference 2019 Artificial Intelligence and Machine Learning: Embedding the Intelligence. v. 163, p. 381–390, 1 jan. 2019.

SALONGCAY, R. P. et al. Accuracy of Integrated Artificial Intelligence Grading Using Handheld Retinal Imaging in a Community Diabetic Eye Screening Program. **Ophthalmology Science**, v. 4, n. 3, 1 maio 2024.

SCHMIDHUBER, J. Deep learning in neural networks: An overview. **Neural Networks**, v. 61, p. 85–117, 1 jan. 2015.

SHAH, P. et al. Validation of Deep Convolutional Neural Network-based algorithm for detection of diabetic retinopathy - Artificial intelligence versus clinician for screening. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 68, n. 2, p. 398–405, fev. 2020.

SHORTLIFFE, E. H.; BLOIS†, M. S. The Computer Meets Medicine and Biology: Emergence of a Discipline. Em: SHORTLIFFE, E. H.; CIMINO, J. J. (Eds.). **Biomedical Informatics: Computer Applications in Health Care and Biomedicine**. New York, NY: Springer, 2006. p. 3–45.

SHRESTHA, A.; MAHMOOD, A. Review of Deep Learning Algorithms and Architectures. **IEEE Access**, v. 7, p. 53040–53065, 2019.

SOHN, E. H. et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 19, p. E2655–E2664, 10 maio 2016.

SOLOMON, S. D. et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 3, p. 412–418, 1 mar. 2017.

SOSALE, B. et al. Simple, Mobile-based Artificial Intelligence Algorithm in the detection of Diabetic Retinopathy (SMART) study. **BMJ open diabetes research & care**, v. 8, n. 1, p. e000892, jan. 2020a.

SOSALE, B. et al. Medios- An offline, smartphone-based artificial intelligence algorithm for the diagnosis of diabetic retinopathy. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 68, n. 2, p. 391–395, fev. 2020b.

SPRINGENBERG, J. T. et al. **Striving for Simplicity: The All Convolutional Net**. arXiv, , 13 abr. 2015. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1412.6806>>. Acesso em: 21 mar. 2025

SUN, H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, v. 183, p. 109119, jan. 2022.

TANG, F. Y. et al. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 2575, 31 maio 2017.

TEO, Z. L. et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden

through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. **Ophthalmology**, v. 128, n. 11, p. 1580–1591, nov. 2021.

TING, D. S. W.; CHEUNG, G. C. M.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 44, n. 4, p. 260–277, maio 2016.

TOKUDA, Y. et al. Automatic Diagnosis of Diabetic Retinopathy Stage Focusing Exclusively on Retinal Hemorrhage. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 58, n. 11, p. 1681, 20 nov. 2022.

TOLLE, C. R.; MCJUNKIN, T. R.; GORSICH, D. J. An efficient implementation of the gliding box lacunarity algorithm. **Physica D: Nonlinear Phenomena**, v. 237, n. 3, p. 306–315, 1 mar. 2008.

TSAI, C.-Y. et al. Necessity of Local Modification for Deep Learning Algorithms to Predict Diabetic Retinopathy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1204, 21 jan. 2022.

TURING, A. M. I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. **Mind**, v. LIX, n. 236, p. 433–460, 1 out. 1950.

VAGHEFI, E. et al. THEIA™ development, and testing of artificial intelligence-based primary triage of diabetic retinopathy screening images in New Zealand. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 38, n. 4, p. e14386, abr. 2021.

VAN, T. N.; THI, H. L. V. Effectiveness of artificial intelligence for diabetic retinopathy screening in community in Binh Dinh Province, Vietnam. **Taiwan Journal of Ophthalmology**, v. 14, n. 3, p. 394, set. 2024.

VENTURA LOLACOSTA, E.; ALBUQUERQUE NOGUEIRA, R. Fractal, multifractal and lacunarity analysis applied in retinal regions of diabetic patients with and without non-proliferative diabetic retinopathy. **Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology**, v. 1, n. 3, 2016.

WAINWRIGHT, A. et al. Effect of Image Quality, Color, and Format on the Measurement of Retinal Vascular Fractal Dimension. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 51, n. 11, p. 5525–5529, 1 nov. 2010.

WAN, S.; LIANG, Y.; ZHANG, Y. Deep convolutional neural networks for diabetic retinopathy detection by image classification. **Computers & Electrical Engineering**, v. 72, p. 274–282, 1 nov. 2018.

WANG, M. et al. Development and validation of a predictive risk model based on retinal geometry for an early assessment of diabetic retinopathy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 21 nov. 2022.

WANG, W.; LO, A. C. Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1816, jun. 2018.

WILKINSON, C. P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. **Ophthalmology**, v. 110, n. 9, p. 1677–1682, set. 2003.

YAMASHITA, R. et al. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. **Insights into Imaging**, v. 9, n. 4, p. 611–629, ago. 2018.

YANG, Y. et al. Performance of the AIDRScreening system in detecting diabetic retinopathy in the fundus photographs of Chinese patients: a prospective, multicenter, clinical study. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 20, p. 1088–1088, out. 2022.

YAU, J. W. Y. et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, v. 35, n. 3, p. 556–564, 10 fev. 2012.

YU, S.; LAKSHMINARAYANAN, V. Fractal dimension and retinal pathology: A meta-analysis. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 11, n. 5, p. 1–23, 2021.

ZHANG, J. et al. Combining functional and morphological retinal vascular characteristics achieves high-precision diagnosis of mild non-proliferative diabetic retinopathy. **Journal of Translational Medicine**, v. 22, n. 1, p. 798, 28 ago. 2024.

ZHANG, W. et al. The Validation of Deep Learning-Based Grading Model for Diabetic

Retinopathy. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 16 maio 2022.

ZHANG, Y. et al. Artificial intelligence-enabled screening for diabetic retinopathy: a real-world, multicenter and prospective study. **BMJ open diabetes research & care**, v. 8, n. 1, p. e001596, out. 2020.