

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE FÍSICA E MATEMÁTICA
MESTRADO EM BIOMETRIA

ANÁLISE FRACTAL DA VASCULARIZAÇÃO DA RETINA DE CÃES
COM VISÃO NORMAL

LÁZARO DE SOUTO ARAÚJO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Biometria da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Biometria.

Área de Concentração: Métodos Estatísticos e Computacionais
(Com ênfase nas áreas agrárias e biológicas).

Orientador: Prof^o Dr^o. Romildo de Albuquerque Nogueira.

Co – Orientador: Prof^o. Dr^o. Borko Stosic.

Recife, Março 2004.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
MESTRADO EM BIOMETRIA

ANÁLISE FRACTAL DA VASCULARIZAÇÃO DA RETINA DE CÃES COM
VISÃO NORMAL

Dissertação de Mestrado elaborado por

LÀZARO DE SOUTO ARAÚJO

Defendida e aprovada pela banca examinadora:

Orientador:

Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira – UFRPE

Co-orientador:

Prof. Dr. Borko Stosic - UFRPE

Examinadores:

Prof. Dr. Rubem Carlos Araújo Guedes - UFPE

Prof. Dr. Jairo Ricardo Rocha de Oliveira - UFRPE

Prof. Dr. Borko Stosic - UFRPE

SUMÁRIO

MENSAGEM.....	vi
Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.0-INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	01
1.1 - O Globo Ocular.....	01
1.2 - Fundo de olho.....	02
1.3 - Geometria Fractal.....	10
1.4 - Fundo de olho e a geometria fractal.....	16
2.0- JUSTIFICATIVA.....	12
3.0-OBJETIVOS.....	13
3.1 Objetivo Geral.....	13
3.2 Objetivo Específico.....	13
4.0-MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4.1 - Método Clínico.....	14
4.2 - Método usado para visualização dos vasos retinianos.....	14
4.3- Método Computacional.....	15
4.4- Método Estatístico.....	20
5.0- RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	24
6.0-CONCLUSÃO.....	32
7.0-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

MENSAGEM

Só Deus Pode

Só Deus pode criar,

Mas você pode valorizar o que ele criou.

Só Deus pode dar a vida,

Mas você pode transmiti-la e dá-la.

Só Deus pode dar a fé,

Mas você pode dar seu testemunho.

Só Deus pode infundir a esperança,

Mas você pode restituir a confiança do irmão.

Só Deus pode dar a força,

Mas você pode apoiar quem desanimou.

Só Deus pode amar,

Mas você pode ensinar seu irmão a amar.

Só Deus pode dar a alegria,

Mas você pode indicá-la aos outros.

Só Deus é a luz,

Mas você pode distribuir aos outros a alegria de viver.

Só Deus pode fazer o impossível,

Mas você poderá fazer sempre o que é possível.

Só Deus pode operar milagres,

Mas você pode fazer o sacrifício.

Só Deus pode fazer germinar a semente do bem,

Mas você pode plantá-la no coração humano.

SÓ DEUS BASTA A SI MESMO

MAS ELE PREFERIU CONTAR COM VOCÊ.

Autor Desconhecido

Ofereço

A Deus pelo dom da vida e por ter permitido que traçasse todo meu caminho sempre com fé e esperança.

A medalha Milagrosa dando-me luz em todos os momentos da minha caminhada.

Agradeço

Aos meus pais João Pereira de Araújo e Antônia Gení de Souto Araújo, por terem permitido que realizasse meu sonho, as minhas irmãs Maria Marta, Maria do Patrocínio, Maria Luzia, Maria do Socorro e meu irmão Felipe Lavoisier, pelo amor que sempre me deram e que foi de fundamental importância para meu crescimento pessoal e profissional.

Dedico

A minha querida esposa Maria José Guedes dos Santos Souto, pelo carinho, apoio, e compreensão em todos os momentos difíceis que passei e por suportar a minha ausência em tantos finais de semana.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ser meu melhor companheiro.

A Medalha milagrosa três vezes admirável pela paciência em me ouvir durante toda vida. Muito obrigado.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira pela paciência e tempo dispensado, bem como pela atenção na realização deste trabalho.

Ao meu Co-orientador Prof. Dr. Borko Stosic, pela compreensão e paciência durante todo a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Eufrásio de Souza Santos, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Biometria, pela atenção dispensada durante o período que estive no mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria da Universidade Federal Rural de Pernambuco pela contribuição no meu desenvolvimento.

A Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal Rural de Pernambuco pela ajuda financeira para aquisição de materiais usados no trabalho.

Aos professores do Mestrado em Biometria Prof. Dr. Rinaldo Caraciolo, Prof. Dr. Paulo de Paula, Prof. Dr. Gauss Cordeiro, Prof. Dr. Paulo Falcão, Prof. Dr. Aduino José Ferreira, Prof. Dr. Aleixo, Prof^a. Dr^a. Maria Adélia, Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro, pelo apoio durante a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fabrício Bezerra de Sá, meu muito obrigado pela atenção e pela contribuição efetiva na elaboração deste trabalho.

Ana Carolina Bione Kunicki (bolsista do PIBIC-UFRPE) pela amizade e colaboração no desenvolvimento experimental deste trabalho .

Ao Centro de Vigilância Ambiental (CVA) da Prefeitura do Recife por ter permitido a coleta dos animais.

As secretárias do Programa de Pós-Graduação em Biometria, Josemar e Néri, pela paciência durante minha permanência neste mestrado.

Aos meus colegas de mestrado, Ana Patrícia, Cristina, Jairo, Marcio, Gilberto, Gilvandro, Niedja, Telmo, Zé Carlos, Zé de Melo e Wellington , pela amizade e companheirismo.

Ao Prof. MSc. Moacyr Cunha, pelas palavras certas nas horas difíceis.

Ao Prof. MSc. Cícero Monteiro, pela amizade e respeito adquiridos nesta caminhada.

A minha família que me acompanhou durante toda etapa da minha vida.

A minha avó Antônia Gení pela dedicação e força sempre presente em toda minha vida.

A todos os meus tios pelo apoio e carinho.

A minha eterna professora Marluce pelo incentivo durante toda minha vida acadêmica.

A tia Socorro pelos ensinamentos de luta que me foram dados.

A Dona Margarida, Lêda e Paulo Henrique pela hospitalidade e confiança durante minha permanência em Recife.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

A CAPES pelo apoio financeiro durante a execução desse trabalho.

In memoriam, a Marília Viana Souto pelo exemplo de vida e luta.

RESUMO

Neste trabalho estudamos a aplicabilidade da dimensão fractal como parâmetro para descrição dos padrões dos vasos retinianos em cães com visão normal. A seguinte estratégia foi adotada: (i) desenvolvimento de um procedimento experimental que permitiu obter fotografias digitalizadas, com contraste suficiente entre os vasos e o fundo de olho para permitir uma posterior análise numérica; (ii) desenvolvimento de um programa para a segmentação das imagens dos vasos retinianos e cálculo das suas dimensões fractais pelos métodos de contagem por caixas (box-counting) e de raio de giração (radius of gyration) e (iii) estabelecimento de uma curva padrão para as dimensões fractais dos vasos segmentados. O método do raio de giração foi o mais apropriado que o de contagem por caixas para a descrição dos vasos segmentados. Foram estabelecidas as propriedades da curva normal para a dimensão fractal calculada pelo método de raio de giração para as imagens segmentadas de fundos de olhos. É sugerido no trabalho que esta curva padrão pode ser útil para distinguir entre os estados normais e patológicos da vascularização retiniana.

ABSTRACT

In this work we study the applicability of the fractal dimension as a parameter for description of the patterns of the retinal vessels in ophtalmically normal dogs. The following strategy was adopted: (i) development of an experimental procedure which permits obtaining digitalized photographs, with a contrast between the vessels and the eyes fundus sufficient for further numerical analysis; (ii) development of software for segmentation of the retinal vessels images and calculating the box-counting and radius of gyration fractal dimensions, and (iii) establishment of a standard curve for the fractal dimensions of the segmented vessels. The radius of gyration method was found to be more suitable for description of the segmented vessels then box-counting, and the properties of the corresponding normal curve were established. This methodology may prove useful for distinguishing between normal and pathological states of retinal vascularisation.

1.0 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 O globo ocular

A variedade de alterações patológicas do globo ocular e de seus anexos, freqüentemente colocam o clínico veterinário frente a grandes dificuldades em estabelecer um diagnóstico preciso. No entanto, a análise de imagens fotográficas do fundo de olho tem tornado possível a obtenção de diagnósticos precisos para diversas patologias vasculares (STADES *et al.*, 1999).

O órgão da visão compreende o globo ocular, o nervo óptico, o tecido que preenche a órbita, os ossos que formam a parede da órbita, estruturas que partem do olho para o sistema nervoso central e estruturas acessórias - pálpebras, conjuntiva, aparelho lacrimal e músculos extra – oculares.

No cão, o globo ocular consiste de três camadas principais que são observadas em todos os olhos dos vertebrados, são elas as camadas externa, média e interna. A camada externa ou fibrosa é constituída pela córnea e a esclera. A córnea é uma estrutura transparente e avascular, possui um bem desenvolvido plexo nervoso de fibras não mielinizadas (WALDE *et al.*, 1998) e a esclera é formada por fibras colágenas e elásticas, sua parede fibrosa possui uma coloração branca, onde penetram nervos e vasos ciliares (SISSON & GROSSMANN, 1986).

A camada média ou túnica vascular é constituída pela coróide, o corpo ciliar e a íris. A coróide é a porção posterior da túnica vascular com função de amplificar a luz em ambientes pouco iluminados (SISSON & GROSSMANN, 1986). O corpo ciliar é uma região que limita a transformação da retina sensitiva para retina não sensitiva, é altamente vascularizado e produz o humor aquoso (STADES *et. al.*, 1999). O cão não apresenta grupos distintos de fibras musculares, conseqüentemente, possui uma limitada capacidade de acomodar o cristalino para focalizar imagens. A íris controla a passagem da luz através da pupila e divide o olho em duas câmaras, a anterior e a posterior.

A camada interna é constituída pela retina, que contém células receptoras fotossensíveis que transformam a energia luminosa em energia química e enviam sinais elétricos através do nervo óptico ao cérebro. A classificação da retina dos animais domésticos é feita em função de sua vascularização. O cão apresenta o padrão holangiótico,

no qual toda retina recebe diretamente suprimento sanguíneo, tanto da artéria central quanto das artérias ciliares (SAMUELSON, 1998).

Na figura 1 é mostrada esquematicamente a estrutura do globo ocular.

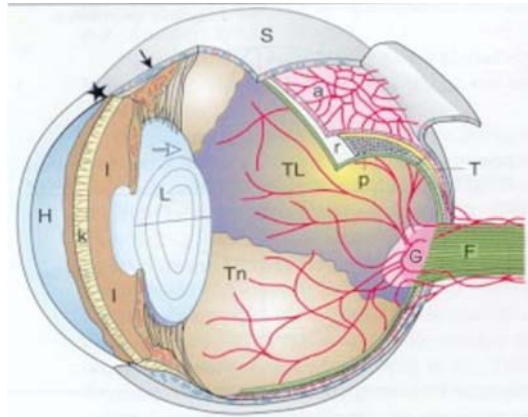


Figura 1: Representação esquemática das estruturas do globo ocular através de aberturas sagitais e meridionais : **H** córnea; **S** esclera; **I** íris; **L** lente; **G** papila óptica; **F** nervo óptico; **H** limbo; **l** equador da lente; \leftarrow plexo venoso da esclera; **k** trabécula; **TL** tapetum lucidum; **tn** porção não tapetal do fundo; **r** retina; **T** tapetum (apenas na metade superior do fundo entre a e p); **p** epitélio pigmentado da retina; **a** coróide (WALDE *et al.*, 1998)

1.2 Fundo de olho.

O fundo do olho é considerado o aspecto posterior do olho interno visto com um oftalmoscópio. Muitas anormalidades nessa área residem na túnica interna (retina) e na túnica vascular (coróide) ou no nervo óptico, mas raramente na túnica fibrosa (esclera) (STADES *et al.*, 1999).

O cão possui um fundo de olho no qual os vasos sanguíneos são uma continuação direta das artérias principais ou de uma rede ciliarretinal. Normalmente, observam-se na oftalmoscopia dois tamanhos ou ordens de veias e uma única ordem de artérias. As veias do fundo do olho são menos tortuosas do que as artérias. Tanto a ordem primária de veias como a secundária são maiores que as artérias, sendo aquelas de um vermelho mais escuro do que as artérias, no animal vivo. As veias estão dispostas ao redor do disco óptico de tal

modo que poderá haver um vaso dorsal, ventral, ventronasal e ventrotemporal. Normalmente há um número igual de veias e artérias no fundo do olho, exceto na área do disco, onde o número de artérias no fundo do olho excede o de veias (SISSON & GROSSMANN, 1986).

As artérias espalham-se a partir da margem da papila e as veias passam claramente mais ao centro, onde elas podem anastomosar parcialmente (SISSON & GROSSMANN, 1986). A drenagem venosa da retina é realizada pelas vênulas, que emergem próximo à cabeça do nervo óptico (ver figura 2).

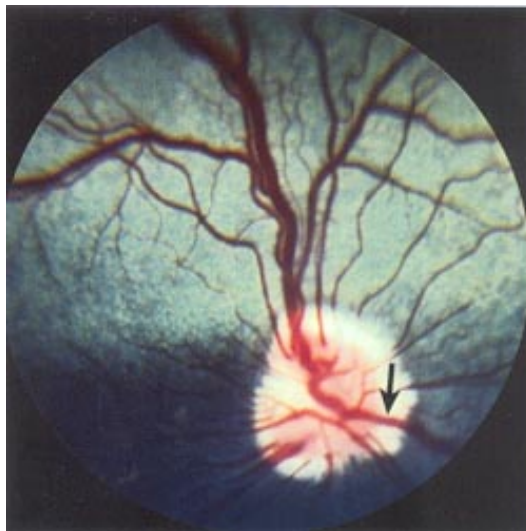


Figura 2: Fundo de olho de um Dogue alemão adulto (WALDE *et al.*, 1998).

Alterações patológicas de fundo de olho.

Anomalias (abiotrofias) ou doenças degenerativas primárias do fundo de olho, freqüentemente, são de natureza hereditária, algumas apresentam manifestações congênitas, outras são mais tardias. As alterações raciais específicas e doenças hereditárias manifestam-se em idades diferentes. Alterações congênitas são expressões de falhas no desenvolvimento embrionário e são denominadas displasias. Alterações adquiridas (manifestação tardia) são denominadas distrofias (STINGER & FELDMA, 1997).

A ausência dos vasos retinianos indica aplasia (exceto em animais com fundo sem vasos, como por exemplo, nas aves). Se os vasos estão muito afilados ou são visíveis somente como linhas sombreadas, isso pode ser indicativo de degeneração avançada de retina. Se os vasos retinianos não são visíveis no fundo do olho, mas são reconhecíveis focos de exsudatos, sangue, membranas, vasos ou tecidos, pode ser indicativo de uveíte posterior, deslocamento de retina ou neoplasia intra-ocular.

Vasos escuros, finos ou localmente alargados podem ser uma indicação de isquemia ou, possivelmente, embolia. Vasos pálidos, branco-acinzentado podem indicar hiperlipoproteinemia. Excesso de curvas e tortuosidades dos vasos em uma estrutura aparentemente sólida geralmente indica uma anormalidade congênita (por exemplo, anomalia ocular de Collie). Estruturas vasculares muito anormais, freqüentemente associadas com contornos indefinidos, são usualmente uma indicação de uveíte posterior e neoplasia (STADES *et al.*, 1999)

Várias doenças podem comprometer a vascularização da retina, tais como: hemorragias; retinopatias hipertensivas; síndrome de hiperviscosidade; distúrbios da coagulação; retinopatia diabética; neoplasias e oclusão vascular.

As hemorragias podem ocorrer como resultado de anormalidades congênitas dos vasos (por exemplo, artéria hialóide persistente), trauma ou intoxicação, bem como inflamação, defeitos de coagulação ou neoplasias. Para um diagnóstico mais exato da localização do vazamento vascular, o paciente deve ser encaminhado para angiografia fluorescente (STADES *et al.*, 1999)

As alterações hipertensivas nas arteríolas caracterizam – se por estreitamento e diminuição do diâmetro dos vasos. A hipertensão intensa aguda, que ocorre no início da hipertensão arterial maligna, aparecem como espasmos focais. Na hipertensão crônica, contudo, o estreitamento é mais difuso.

Anomalias das globulinas séricas aumentam a viscosidade do soro e causam diversas lesões oculares acompanhadas de edema difuso da córnea e efeito Tyndall do humor aquoso. Esta patologia é denominada síndrome da hiperviscosidade. Nesta condição, os vasos retinianos mostram-se dilatados e tortuosos, ocorrendo numerosas hemorragias perivasculares. Algumas vezes, também são observadas hemorragias coroidais. O progresso das lesões conduz a cegueira (STINGER & FELDMA, 1997).

Sinais clínicos em decorrência de distúrbios da coagulação podem alertar o clínico, com relação ao problema sistêmico. Os sinais são: hifema e hemorragias uveias e retinianas. A trombocitopenia imunomediada, intoxicação pela cumarina, coagulação intravascular disseminada e outros distúrbios do mecanismo da coagulação. Os distúrbios de coagulação podem resultar em hemorragias retinianas.

Retinopatia diabética é causa comum de lesão fúndica vascular e é observada comumente nas espécies domésticas. O sinal de cegueira observado pode estar relacionado à hipertensão. Tipicamente, a hipertensão causa hemorragia e deslocamento da retina. A incidência de retinopatia diabética eleva – se com a duração da doença (ROBBINS *et al.*, 2000).

As neoplasias primárias que afetam o fundo ocular são bastante raras. As neoplasias secundárias ocorrem mais comumente. O linfoma maligno/leucemia é um dos tipos mais comuns que ocorrem regularmente e há casos excepcionais de metástases de neoplasias (por exemplo, adenocarcinoma). As alterações do fundo na leucemia são usualmente limitadas aos sinais da inflamação grave, como exsudatos, hemorragias e deslocamento de retina.

Nas fases iniciais da oclusão vascular, os exames revelam poucas anormalidades visíveis. Observa-se que os vasos podem ficar escurecidos ou ter segmentos mais alargados ou mais estreitados. Com o tempo ocorre atrofia difusa na área que foi suprida pelo vaso infartado. A angiografia com fluoresceína é usada para diagnosticar esta patologia (STADES *et al.*,1999) .

Como mostrado nos parágrafos anteriores, diferentes patologias podem causar alterações no padrão dos vasos retinianos observados nas condições de normalidade. Desta forma, uma descrição precisa dos padrões dos vasos retinianos em diferentes condições patológicas pode trazer um grande avanço nos diagnósticos oftalmológicos.

1.3 Geometria Fractal

Os fractais

O entendimento dos processos nas ciências naturais está invariavelmente associado à realização de medidas de alguns parâmetros e a interpretação do significado dos resultados obtidos. A teoria dos fractais nos diz que estes resultados experimentais dependem da precisão dos instrumentos utilizados na realização das medidas dos parâmetros em estudos.

A palavra “fractais” foi cunhada por MANDELBROT (1983). Ele reuniu, criou e popularizou uma grande coleção de tais objetos. Esses objetos são caracterizados por suas propriedades que são: i) a auto-similaridade, a qual significa que partes de um objeto ou processo parece com o objeto ou processo todo; ii) a dependência de escala (scaling), que significa dizer que a medida da grandeza depende da escala na qual foi medida; iii) dimensão fractal, a qual provê uma descrição quantitativa da auto-similaridade e dependência de escala e as iv) propriedades estatísticas anômalas das grandezas fractais.

A auto-similaridade da forma geométrica desses objetos não são descritas por uma função algébrica, porém ao invés disto são especificadas por meio de um algoritmo que instrui como construir o objeto fractal.

A construção de um objeto fractal é mostrada na Figura 3, onde se observa a curva de Koch para diferentes números de iterações do algoritmo gerador. A curva de Koch, cujo algoritmo de iteração consiste em adicionar – se repetidamente a cada face de um triângulo equilátero um novo triângulo cujos lados são $1/3$ do comprimento do lado do triângulo anterior. O comprimento do perímetro da curva de Koch aumenta de $4/3$ a cada estágio da iteração. O limite de infinitas iterações a curva de Koch terá um perímetro infinito apesar de encerrar uma área finita. Observe também que a curva de Koch é uma curva contínua, porém não diferenciável em todos os pontos.

A dimensão fractal, definida aqui como dimensão de auto-similaridade, descreve quantos novos pedaços geometricamente similares ao objeto são observados quando a resolução é aumentada. Assim se reduzirmos a escala por um fator F encontrarmos que

existem N pedaços similares ao original, então a dimensão de auto-similaridade é dada por: $N = F^d$, onde d é a dimensão de auto-similaridade. Aplicando-se logaritmo: $d = \log N / \log F$.

Quando o conceito de dimensão de auto-similaridade é aplicado a um segmento de reta é trivial observar-se que $d = 1$. Contudo, quando esse conceito é aplicado ao perímetro da curva de Koch pode ser observado que uma redução do fator de escala de 3 ($F=3$), $N = 4$ novos pedaços são encontrados. Desta forma, a dimensão fractal de auto-similaridade, $d = \log 4 / \log 3 = 1,2619$ é um número fracionário (NUSSENZVEIG, 1999).



Figura 3: A curva de Koch, cujo algoritmo de iteração consiste em adicionar – se repetidamente a cada face de um triângulo equilátero um novo triângulo cujos lados são $1/3$ do comprimento do lado do triângulo anterior. O comprimento do perímetro da curva de Koch aumenta de $4/3$ a cada estágio da iteração. Construção de um objeto fractal ($d = 1,2619$) (BASSINTHWAIGHT *et al.*, 1994).

Muitas estruturas e processos fisiológicos são estatisticamente auto-similares. Por exemplo, estruturas em que cada vez mais invaginações aparecem à medida que a resolução vai aumentando, são típicas em processos de transporte através de membranas, onde o aumento do número de invaginações permite elevar a área disponível para realizações do transporte através dessas membranas (GOLDBERGER *et.al*, 1990).

Sistemas fisiológicos onde os padrões de bifurcações são similares em diferentes escalas espaciais são também exemplos de estruturas fractais. Um outro exemplo de processos fractais são aqueles que ocorrem numa estrutura hierárquica. Por exemplo, proteínas, têm diferentes formas estáveis denominadas estados conformacionais. Esses estados conformacionais são separados por barreiras de energias decorrentes das diferenças nas energias potenciais e no grau de ordem (entropia) entre esses estados. Nestas estruturas pode ser observado que pequenas barreiras de energias separam formas que diferem pouco

uma da outra e que grandes barreiras de energia separam formas bastante diferentes entre si. (ANSARI *et.al.*,1985; KEIRSTEAD & HUBERMAN,1987).

A dependência de escala descreve como uma propriedade $L(r)$ depende da escala usada para medi-la. Propriedades fractais caracterizam-se por apresentarem uma dependência em forma de uma lei de potência com a escala utilizada para medi-la. Assim $L(r) = A*r^b$, onde A e b são constantes para um determinado processo fractal.

Uma característica das grandezas fractais é a dependência linear do logaritmo da grandeza L com o logaritmo da escala utilizada na realização da medida.

Além da dimensão de auto-similaridade outras dimensões fractais podem ser definidas. São elas: dimensão de capacidade; dimensão por contagem de caixas (box-counting); dimensão de massa-raio; dimensão de Hausdorff-Besicovitch; dimensão de correlação e dimensão de informação.

A dimensão de capacidade é obtida cobrindo-se com $N(r)$ “bolas” o objeto fractal, onde $N(r)$ é o número mínimo de bolas de raio r necessárias para cobrir todos os pontos do objeto fractal. Desde que os objetos fractais têm forma irregular, essas bolas necessariamente se superpõem para poder incluir o objeto todo. Repete-se o procedimento com bolas de diferentes tamanhos e traça-se um gráfico do log-log de $N(r)$ em função de r (raio das bolas). A inclinação desse gráfico é a dimensão de capacidade, que pode ser definida, formalmente, através da seguinte expressão:

$$D_{capacidade} = \lim_{r \rightarrow 0} \log N(r) / \log(r)$$

O raio r na expressão equivale ao inverso do fator de escala F .

Quando a dimensão de um objeto fractal é determinada utilizando – se uma grande retangular, ao invés de bolas, estamos diante de um novo método de determinar – se à dimensão fractal denominada dimensão por contagem de caixas (“Box-counting”). Neste caso, cobrimos o objeto fractal com $N(r)$ caixas que contenham pelo menos um ponto do objeto. Repete-se o procedimento com caixas de diferentes tamanhos e traça-se um gráfico do log-log de $N(r)$ em função de r (lados das caixas). A inclinação desse gráfico é a

dimensão de contagem por caixas, que pode ser definida, formalmente, através da seguinte expressão:

$$D_{\text{box-counting}} = \lim_{r \rightarrow 0} \log N(r) / \log(1/r)$$

A dimensão de massa-raio é obtida construindo-se círculos de diferentes raios centrado no centro de massa do objeto fractal e calculando-se o número de pixels (massa) dentro de cada um desses círculos. Para um objeto fractal, a massa M (pixel) escala com o raio dos círculos através da seguinte expressão:

$M \sim r^D$, onde M é a massa, r é o raio e D a dimensão de massa-raio.

A dimensão de Hausdorff-Besicovitch de maneira semelhante à dimensão de capacidade é definida cobrindo – se o objeto fractal com a união de A_i subconjuntos cada um dos quais com um diâmetro menor ou igual a r . A medida da dimensão de Hausdorff-Besicovitch é obtida no limite quando o diâmetro dos subconjuntos que cobrem o objeto fractal tende a zero. Nesta condição, a medida do conjunto definida por $H(s,r) = \inf \sum_i (\text{diâmetro } A_i)^s$ apresenta um único valor finito e não nulo para s , que é denominado de dimensão de Hausdorff - Besicovitch .

A dimensão de correlação é definida da seguinte forma:

$$D_{\text{correlação}} = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log C(r)}{\log r}$$

Onde $C(r)$ é um parâmetro que mostra a existência ou não de correlação entre dois pontos de um fractal. Isto é equivalente a afirmar que existe correlação se esses dois pontos distam entre si de um valor menor que o raio da bola usada para cobrir o fractal.

Formalmente, este parâmetro é definido da seguinte maneira:

$$C(r) = \lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{1}{N^2} \right) \sum_{j=1, n} \sum_{i=j+1, n} H \left[r - |r_i - r_j| \right]$$

Onde r_i e r_j são os vetores associados ao i -ésimo e j -ésimo pontos do fractal e $H(x)$ é a função degrau Heaviside:

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x > 0 \\ 0 & \text{se } x \leq 0 \end{cases}$$

Onde N é o número de pontos do fractal.

As dimensões de informação e de correlação são denominadas de dimensões generalizadas. Entendemos por dimensões generalizadas aquelas que são capazes de caracterizar a estrutura de fractais não homogêneos em sua invariância de escala.

A dimensão de informação é definida pela seguinte expressão:

$$D_{\text{informação}} = \lim_{r \rightarrow 0} S(r) / \log(r)$$

onde $S(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum p_i \log p_i$, $1 \leq i \leq N$ é denominada entropia de Kolmogorov

e p_i é a probabilidade de encontrar – se um ponto do objeto ou processo fractal dentro de uma bola de raio r quando este r tende para zero.

Definição de fractal

MANDELBROT (1983) define um fractal como um conjunto para o qual a dimensão fracionária (fractal) é a maior que a dimensão topológica. Por exemplo, a linha para qual a dimensão topológica é igual a 1, pode ser tão longa e sinuosa que encha praticamente todo espaço bi-dimensional. Neste exemplo podemos observar que a dimensão fracionária é aproximadamente 2 e a dimensão topológica é igual a unidade.

Portanto desde que $d_{\text{fracionária}} > d_{\text{topológico}}$ o objeto é um fractal.

A dimensão topológica pode ser definida como o número mínimo da união de subconjuntos de tamanhos arbitrariamente pequenos utilizados para cobrir o espaço de maneira que cada ponto esteja contido em não mais que d_T+1 desses subconjuntos utilizados para cobrir o espaço (MANDELBROT,1983).

1.4 Fundo de olho e a geometria fractal.

Um modelo para o desenvolvimento da vascularização da retina tem sido proposto por KRETZER *et al.* (1984, 1986); KRETZER & HITNER (1988). Esses autores sugerem a existência de uma relação entre o desenvolvimento dos vasos sanguíneos e a maturação dos fotorreceptores. Durante seu estágio de desenvolvimento os vasos consomem progressivamente mais oxigênio, decrescendo o oxigênio disponível para a retina interna. As células fusiformes migratórias na retina interna avascular sentem a diminuição da concentração de oxigênio e liberam fatores angiogênicos. Estes se difundem no plano da retina e estimulam o crescimento de novos vasos. O decréscimo no fluxo de oxigênio transretiniano vindo da vascularização coroidal é compensado por uma nova fonte vascular na retina interna. Portanto, a difusão dos fatores angiogênicos é o processo físico responsável pelo desenvolvimento dos padrões de vasos retinianos. Uma análise fractal desse processo de vascularização da retina, em humanos, mostrou que o valor da dimensão fractal é o mesmo que o encontrado para um processo de difusão limitada por agregação (DLA), ou seja, $D \approx 1.7$ (FAMILY *et al.*, 1989).

Redes vasculares de pessoas normais e portadores de diabetes ou outras retinopatias diferem nos valores da dimensão fractal D . A determinação desse parâmetro tem uma grande importância na aplicação do diagnóstico precoce e não invasivo de anomalias oftalmológicas. Os vasos retinianos têm sido estudados extensamente, uma vez que eles podem ser facilmente visualizados no exame oftalmológico (GOMES *et al.*,1993).

2.0 Justificativa:

A necessidade do desenvolvimento de um método computacional que possibilite o diagnóstico preciso de alterações vasculares presentes em retinopatias proliferativas ou degenerativas é de grande interesse na clínica médica humana e veterinária, uma vez que o exame de fundo de olho, atualmente, depende da análise subjetiva do clínico. O desenvolvimento de métodos matemáticos e algoritmos computacionais que permitam a digitalização da imagem de fundo de olho e a segmentação dos vasos, tem sido de grande valia na reprodução da rede vascular. Estas técnicas têm permitido uma maior precisão em diagnósticos de doenças que dependem do processo de vascularização da retina. A aplicação desses métodos na oftalmologia canina possibilitará a obtenção do diagnóstico precoce e o monitoramento clínico de doenças da retina evitando a cegueira, que é bastante comum em várias raças de cães.

3.0 Objetivos:

3.1 Objetivo Geral:

Usar a dimensão fractal dos vasos retinianos como um parâmetro de diagnóstico em doenças vasculares de cães.

3.2 Objetivos Específicos:

1. desenvolver métodos experimentais e computacionais que possibilitem isolar os vasos retinianos do restante da imagem obtida pelo exame de fundo de olho (segmentação dos vasos);
2. investigar qual o tipo de dimensão fractal é mais adequado para descrever o processo de vascularização da retina de cães;
3. definir um padrão de normalidade para dimensão fractal da vascularização da retina de cães.

4.0 Materiais e Métodos

4.1 Método Clínico

O primeiro passo consiste em realizar o exame do fundo de olho que é feito com a pupila em midríase através da oftalmoscopia direta, que é uma técnica que permite examinar o segmento posterior do globo ocular.

A midríase consiste na dilatação da pupila, 15 minutos antes do exame do fundo de olho através de agentes midriáticos, tais como a Tropicamida 1% . Este exame foi usado para fazer-se uma avaliação do fundo de olho do cão, antes do sacrifício do animal.

4.2 Método usado para visualização dos vasos retinianos

Foram utilizados 28 cães adultos provenientes do Centro de Vigilância Ambiental (CVA) da Prefeitura da Cidade do Recife. Após a eutanásia foram feitas secções longitudinais ventrais, no terço médio da região cervical, divulsão dos músculos, identificação do plexo vaso nervoso (artéria carótida comum, tronco vago - simpático e veia jugular interna). Em seguida cada artéria carótida comum foi isoladamente canulada com sondas uretrais (nº 4) (ver figura 4). Foram preparadas soluções de nanquim (Trident[®]) em gelatina incolor e sem sabor (Royal[®]) em proporções de 4 : 1, que permitiram um bom contraste entre os vasos e o restante da imagem. Em seguida injetou - se na carótida cerca de 30 ml e 30 minutos após a injeção realizou - se a enucleação. Cada globo foi isoladamente dissecado, retirando-se a córnea, íris e o cristalino, permanecendo apenas a câmara vítrea. Este material foi imerso em soluções de formol 10%, por um período de 48 horas. Em seguida, o humor vítreo de cada hemiglobo foi retirado e desta forma os vasos puderam ser acompanhadas do disco óptico até os respectivos quadrantes (MELO & SÁ, 2002) e fotodocumentados.



Figura 4: Cão do Centro de Vigilância Animal no qual após a eutanásia foi injetado uma solução de nanquim e gelatina com sondas uretrais, através da artéria carótida comum.

4.3 Método Computacional

Fotografias de fundos de olhos de cães foram digitalizadas (figura 5) e segmentadas em um computador pessoal compatível da IBM. A segmentação consiste em extrair-se informações geométricas dos vasos retinianos à partir da imagem de fundos de olhos (figura 6). Nas fotografias, os vasos retinianos são as estruturas representadas pelas áreas cinzas mais escuras das imagens de fundos de olhos. Estes vasos apresentaram um bom contraste com o resto da imagem que apresentou uma tonalidade cinza mais clara. Entretanto, o contraste obtido não foi suficiente para aplicação do procedimento da segmentação completamente automatizado. Para superar este problema, foi desenvolvido um software “semi-automático” GUI (Graphical User Interface), que responde à ação do usuário (clique no mouse e movimento sobre a imagem indicada na janela), para marcar e extrair a informação geométrica. Para executar o software, o usuário clica sobre pontos

sucessivos ao longo da linha que representa os vasos retinianos, a cada clique a posição do ponto é gravada. Simultaneamente, o software indica os pontos já instalados com pequenos círculos coloridos conectados com linhas, para ajudar a visualizar os segmentos dos vasos já visitados. Depois que todos os vasos retinianos foram visitados (conectado com as linhas) a informação coletada é salva como um arquivo em ASCII, que foi usado por um programa separado para calcular a dimensão fractal. Este método possibilitou a segmentação de todas as 56 imagens de fundos de olhos num intervalo de tempo razoável. Extraído o mapa vascular, é possível determinar-se o comprimento, a área e a dimensão fractal dos vasos retinianos. Essas medidas após análises estatísticas podem trazer informações seguras para um diagnóstico preciso e assistido pelo computador.

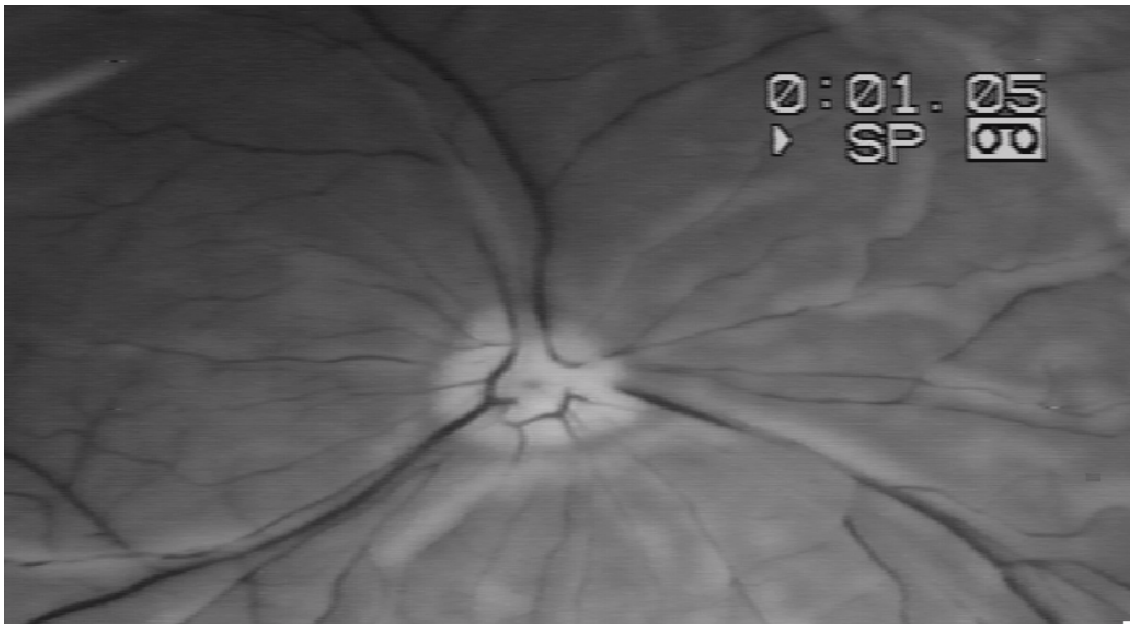


Figura 5: Imagem digitalizada do fundo de olho do cão.

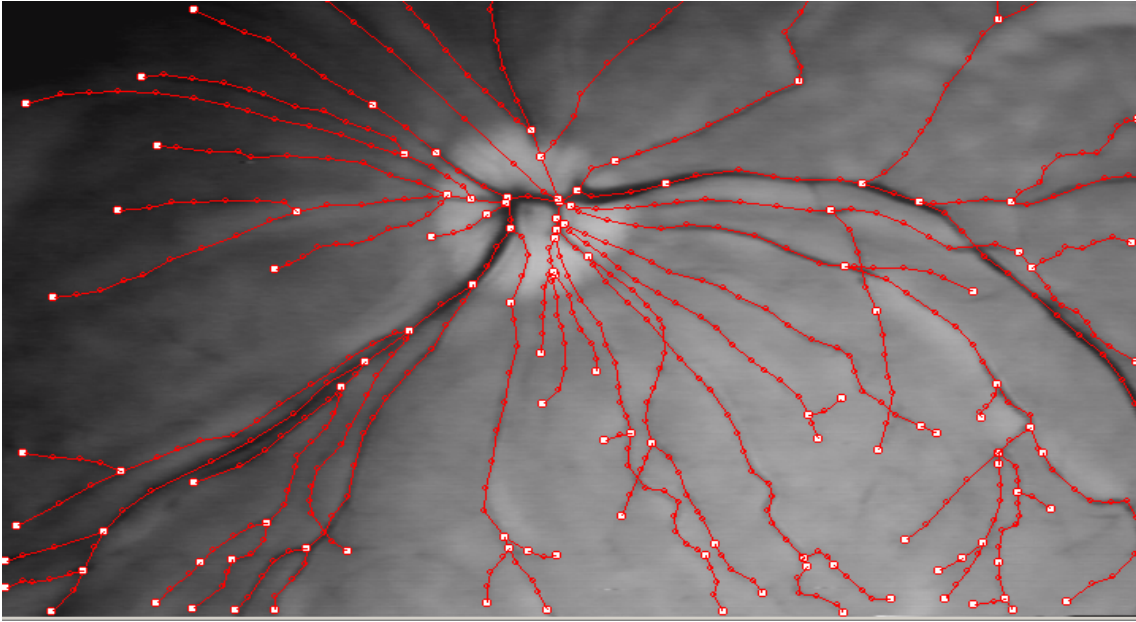


Figura 6: Segmentação da imagem do fundo de olho do cão obtida usando-se um programa “semi-automático” GUI (Graphical User Interface), desenvolvido pelo Dr. Borko Stosic.

Dois métodos foram escolhidos para calcular-se a dimensão fractal nesse trabalho, são eles: os métodos de contagem por caixas e raio de giração.

Na prática, a dimensão fractal por contagem por caixas (box-counting) é calculada pelo seguinte procedimento: constroem-se grades quadradas de raio r sobre o fractal (neste caso, o padrão vascular fractal) e conta-se o número de caixas $N(r)$ que contêm pelo menos um ponto do objeto fractal. Este procedimento é repetido para as outras grades de diferentes tamanhos r . A dimensão fractal resultante é calculada pela inclinação negativa do gráfico log-log de $N(r)$ versus r . A inclinação da reta é determinada através das equações abaixo:

$$d = -\frac{n S_{xy} - S_x S_y}{n S_x^2 - S_x^2}, \text{ onde}$$

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n \log(N(r_i)) \log(r_i),$$

$$Sx = \sum_{i=1}^n \log(r_i),$$

$$Sy = \sum_{i=1}^n \log(N(r_i)),$$

$$Sx^2 = \sum_{i=1}^n (\log(r_i))^2,$$

onde n é o número de caixas $N(r_i)$ de comprimento r_i necessárias para cobrir a estrutura fractal (BASSINTHWAIGHT *et al.*, 1994).

O raio de giração é uma variação do método massa-raio, e é usado geralmente se o número total das partículas dentro de um “cluster” é registrado durante o crescimento fractal. Enquanto cada nova partícula (parte) é adicionada à estrutura durante o processo de crescimento do fractal, registra-se a grandeza $R_g(N) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i^2$, onde r_i é a distância de i^{th} a partícula do centro da massa do “cluster” fractal e N é o número total de partículas no “cluster” num dado estágio dado do processo do crescimento.

O parâmetro $R_g(N)$ escala com N como segue: $R_g(N) \sim N^{1/d}$, onde d é a dimensão fractal de raio de giração. O valor de d pode ser extraído da inclinação do registro do gráfico $\log(R_g(N))$ em função de $\log(N)$ (VICSEK, 1991).

A dinâmica de crescimento dos padrões dos vasos retinianos é desconhecida, portanto, é necessário identificar a distância de cada “pixel” em relação ao centro de massa como a “idade” de cada um desses pixels pertencente ao “cluster”. Portanto, os pixels foram primeiro classificados de acordo com a sua distância ao centro de massa e, então, o processo de crescimento foi emulado pela adição consecutiva de pixels.

Este método fornece um grande número de pontos e permite que a inclinação da reta no gráfico duplo-logarítmico de $R_g(N)$ em função de $\log(N)$ seja estimada a partir de uma dada estrutura finita. Por esta razão este método foi escolhido para calcular a dimensão fractal dos vasos retinianos.

A difusão limitada por agregação (DLA)

De um ponto qualquer de um círculo é liberada uma partícula que é adsorvida por uma partícula que se encontra no centro. Quando a partícula é adsorvida, uma nova partícula é liberada de uma posição randômica do círculo. Este processo vai sendo repetido um grande número de vezes e um DLA vai sendo formado (SANDER, 1986; WITTEN & CATES, 1986). Programas que permitem a construção destes agregados foram desenvolvidos por PAUL MEAKIN (1986).

DLA's semelhante ao mostrado na Figura 7 foram gerados com a utilização de um programa desenvolvido em linguagem C pelo Prof. Dr. Borko Stosic no laboratório de Biometria (com dez mil iterações). As dimensões fractais de box-counting e raio de giração foram calculadas através dos procedimentos descritos acima.

Os cálculos das dimensões fractais de box-counting e raio de giração foram aplicados num DLA, visando comparar os valores das dimensões obtidas pelos dois diferentes métodos numa estrutura fractal conhecida.

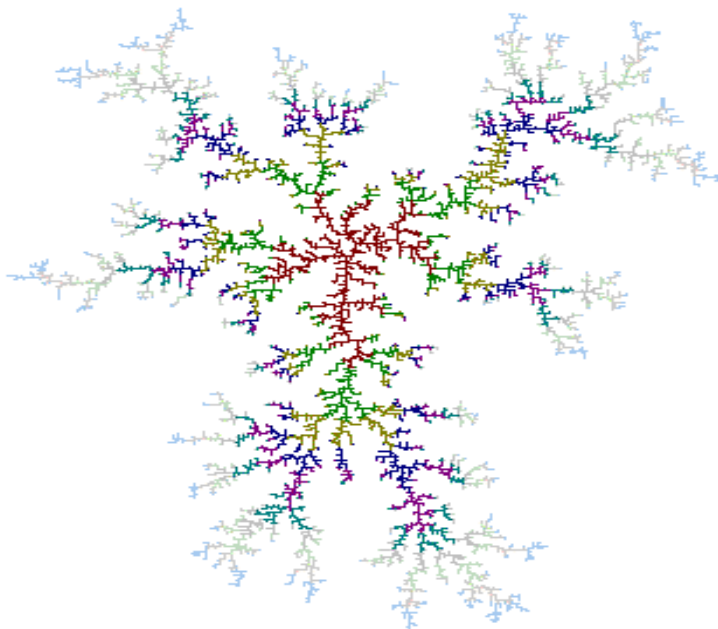


Figura 7: DLA gerado por programa computacional desenvolvido em linguagem “C” pelo Prof. Dr. Borko Stosic no laboratório de Biometria para uma grade de 512 x 512.

4.4 Método Estatístico

O agrupamento dos dados em histograma permitiu obter-se uma distribuição estatística para os diferentes valores das dimensões fractais. O teste de Shapiro – Wilks foi aplicado para testar a normalidade da distribuição. O teste Z é sugerido para comparar valores de dimensões fractais obtidos em exames de fundo de olho de animais com alguma patologia em relação aos animais normais. (ver teste Z em COSTA NETO, 1977).

Teste de Shapiro - Wilks

O teste de Shapiro - Wilks (S-W) é uma boa opção para se testar a normalidade de uma distribuição. O programa STATISTICA foi utilizado para a realização do teste.

Este trabalha com os parâmetros da normal estimados a partir dos dados amostrais, em nosso caso os valores das dimensões fractais dos DLA's e dos processos de vascularizações de retinas de cães. O teste S -W tem sido preferido pela sua capacidade de adaptação a uma variada gama de problemas no que diz respeito à avaliação de normalidade (GUSTAVO, 2001). Este método permitiu definir um padrão de normalidade para dimensão fractal do processo de vascularização da retina de cães com visão normal.

A distribuição normal é considerada como uma das mais importantes das distribuições contínuas, pois no cotidiano a grande maioria dos dados podem ser descritos por ela. A curva Normal ou distribuição de Gauss ($X \sim N(\mu, \sigma^2)$) é definida pela seguinte, função densidade:

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

A padronização da variável x por uma variável Z é chamada distribuição normal padrão ou reduzida, onde as variáveis x e Z se relacionam pela seguinte forma:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}, \quad \text{ou } X \sim N(0,1).$$

Foi realizado um teste de Shapiro -Wilks com os dados experimentais obtidos (dimensões fractais da retina de cães com visão normal) visando testar-se a normalidade da distribuição.

A figura 8 mostra uma janela do programa Statistica, onde podem ser obtidas as estatísticas descritivas e o teste de Shapiro - Wilks para a distribuição de dimensões fractais.

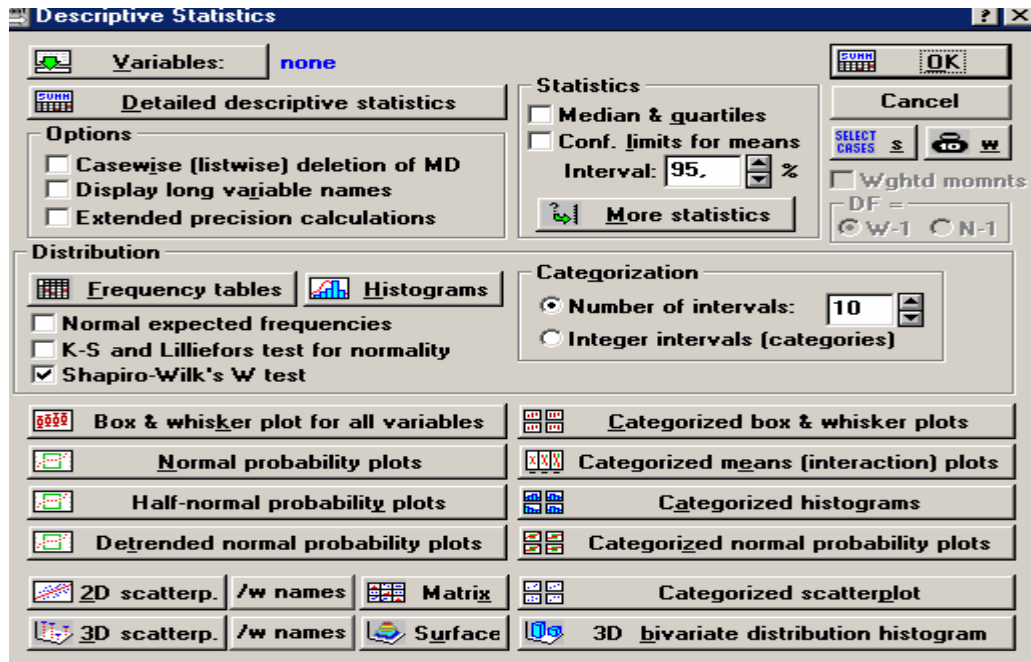


Figura 8: Programa Statistica no qual foi executado o teste de Shapiro – Wilks e a estatística descritiva.

O teste t de Student.

Diante das dificuldades que os pesquisadores tem para obter amostras grandes, o químico Willian Sealy Gosset (1876 – 1936) desenvolveu a “distribuição t” e a publicou sob o pseudônimo de Student. Esse teste só é aplicado para dados do tipo contínuo e com distribuição Gaussiana. È, provavelmente, o mais usado para comparar duas amostras, duas colunas de dados entre si; mesmo quando é aplicado a uma única amostra, uma coluna de dados, ele compara a média da mesma com uma média hipotética, extraída da literatura ou de outro experimento da população.

O teste t usa a diferença entre as médias dos dois grupos e o erro padrão das diferenças das médias entre os dois grupos e a seguinte fórmula usada para seu cálculo:

$$t = \frac{\overline{x}_a - \overline{x}_b}{EP}$$

Onde EP (erro padrão) combina os desvios – padrão dos grupos e o número de dados (n) em cada grupo e não é necessário dispor dos dados brutos para seu cálculo, podendo ser feito com base nas médias, desvios – padrão e tamanho de cada grupo. Para obter o valor de t é possível fazer cálculos manuais usando as fórmulas a seguir ou um software estatístico.

$$EP = \sqrt{S^2 \left(\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b} \right)}$$

$$S^2 = \frac{\left[\sum x_a^2 - (\sum x_a)^2 / n_a \right] + \left[\sum x_b^2 - (\sum x_b)^2 / n_b \right]}{(n_a - 1) + (n_b - 1)}$$

O denominador desta fração exprime o que se convencionou chamar de graus de liberdade (G_{lib}) de cada amostra, que nada mais é que uma forma de fazer uma correção em função do tamanho da amostra (DORIA FILHO, 1999).

O programa STATISTICA foi utilizado para realização do teste t. A janela 9 abaixo mostra o recurso computacional usado para realização do teste t. Neste trabalho o interesse é comparar os valores médios das dimensões fractais calculadas pelos métodos de box-counting e raio de giração.

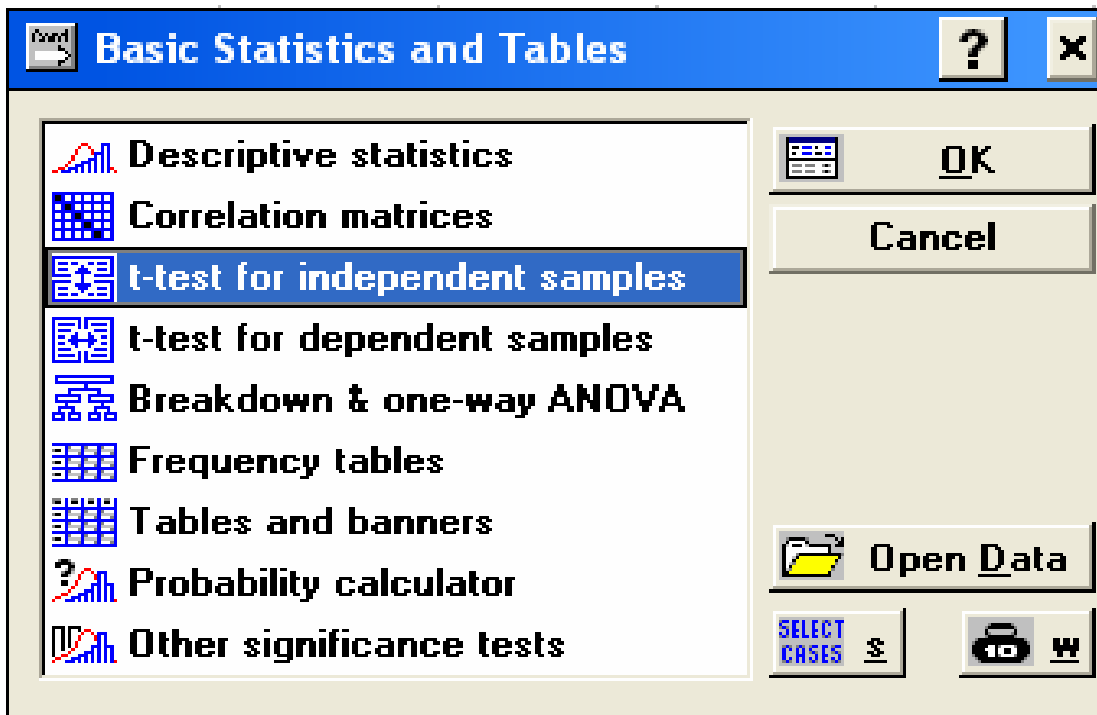


Figura 9: Janela do programa Statistica no qual foi executado o teste t de Student.

5.0 Resultado e discussão

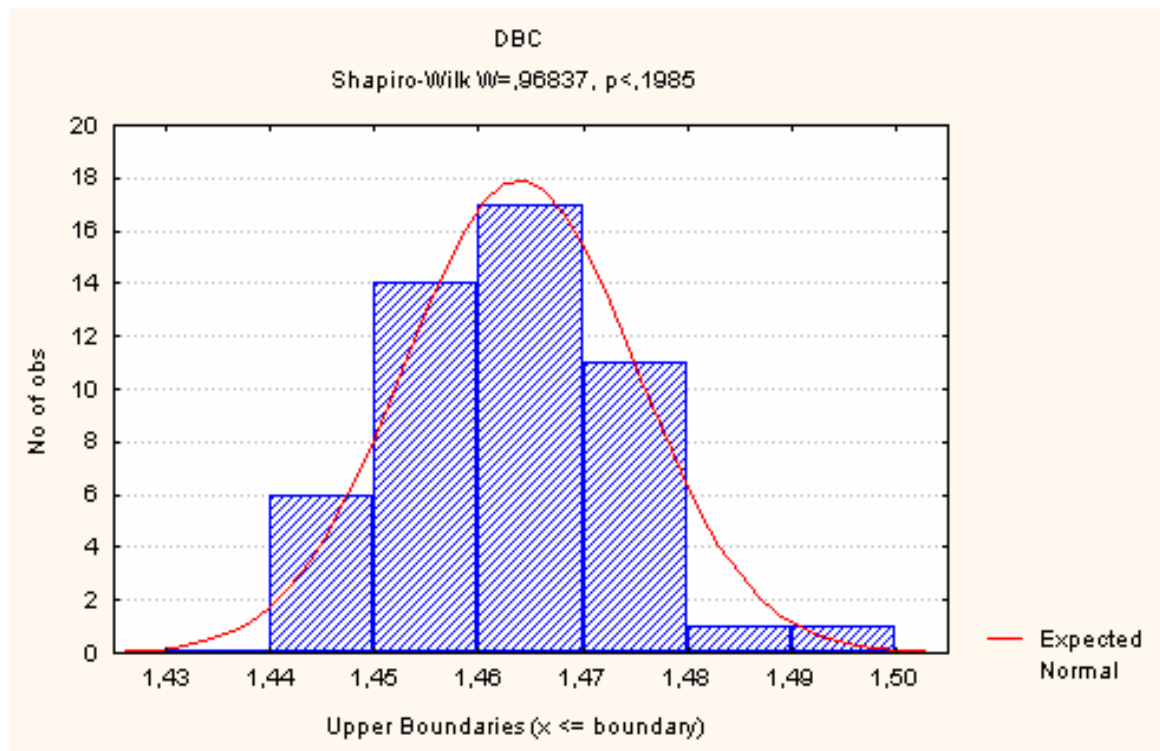
Três diferentes métodos para cálculo da dimensão fractal da vascularização da retina de humano tem sido sugerido na literatura especializada (MASTERS.,1994; MISSON *et al.*, 1992 ; LANDINI *et a.l.*, 1993), são eles o de contagem por caixa (box-counting), massa-raio e correlação. Neste trabalho, os métodos de contagem por caixa e raio de giração, uma variante do método massa-raio, foram testados tomando-se uma estrutura de dimensão fractal conhecida, que é a difusão limitada por agregação (DLA). O DLA foi escolhido por ter sido usado por FAMILY *et al.* (1989) como um modelo para o processo de vascularização da retina em humano e pela possibilidade de se poder gerar computacionalmente um grande número dessas estruturas fractais. Os histogramas (gráficos 1 e 2) mostram que os valores para dimensões fractais de um DLA, obtidos pelos métodos de box-counting e raio de giração, seguem uma distribuição com as características de uma curva normal. O teste de Shapiro-Wilks mostrou que, realmente, ambas distribuições seguem, com respectivamente 19,86% e 85,61% de probabilidades, distribuições normais. Um teste t aplicado a essas distribuições mostrou que valores médios das dimensões fractais de box-counting ($1,463 \pm 0,011$, $n = 50$) e raio de giração ($1,721 \pm 0,057$, $n = 50$) diferem entre si significativamente para nossa amostra com ($t = -40,331$, $p = 0,000$). Este resultado mostra que dependendo do tipo de dimensão fractal utilizado para descrever o DLA e, por conseguinte o processo de vascularização da retina, diferentes valores podem ser obtidos para este parâmetro. É interessante observar que o cálculo da dimensão fractal pelo método raio de giração forneceu um valor mais adequado para a dimensão do DLA. Portanto, este parece ser o método mais eficiente para calcular-se a dimensão fractal da vascularização da retina do cão. É interessante esclarecer que num DLA muito extenso é esperado que os cálculos das dimensões fractais pelos dois métodos devem convergir para um mesmo valor. No entanto, a vascularização da retina não é um processo suficientemente extenso para que os dois métodos possam ser aplicados indiferentemente. Desta forma, a decisão sobre o método que melhor possa descrever a vascularização da retina foi central no desenvolvimento desse trabalho.

As tabelas 1 e 2 mostram as medidas de tendência central e dispersão para os valores das dimensões fractais para os DLA's calculadas a partir dos métodos de box-

counting e raio giração. Tanto no método box-counting como no método raio de giração o desvio padrão é bastante próximo da média, mostrando a homogeneidade dos dados.

Tabela 1: Medidas de dispersão e tendência central para os valores das dimensões fractais calculados pelo método de box-counting para 50 DLA's simulados.

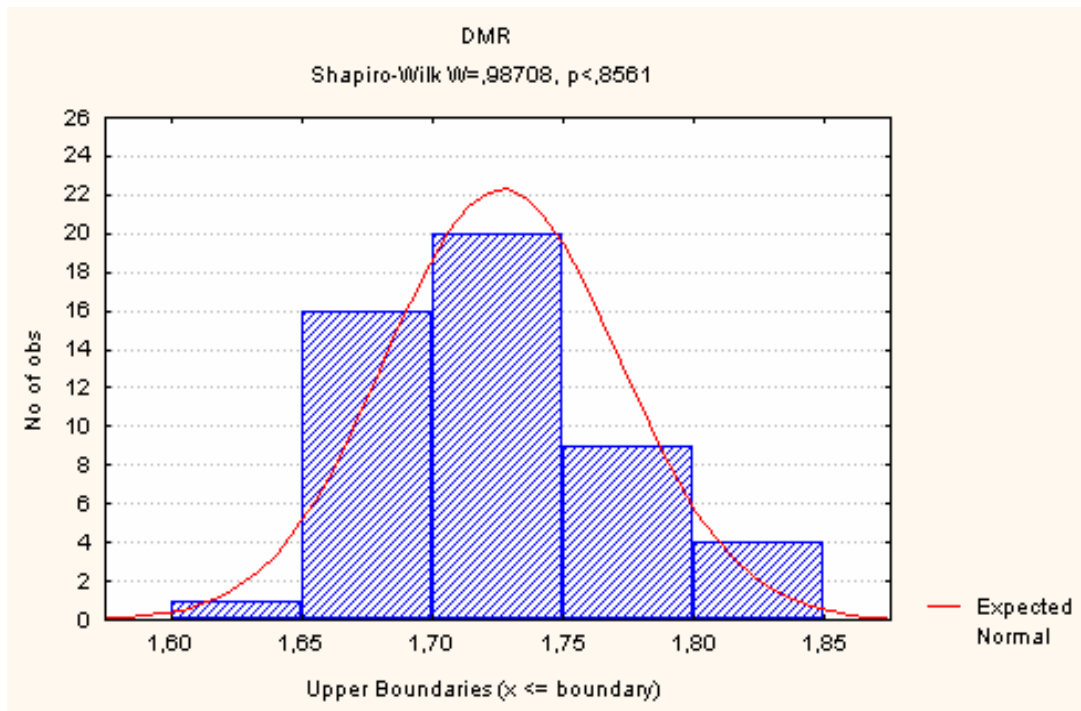
Média	Intervalo - 95%	Intervalo 95%	Mínimo	Máximo	Variância	Desvio padrão	Erro padrão
1,463	1,460	1,467	1,442	1,495	0,0001	0,011	0,001



Histograma 1: Distribuição normal da dimensão box-counting para 50 DLA's simulados.

Tabela 2: Medidas de dispersão e tendência central para os valores das dimensões fractais calculados pelo método raio de giração para 50 DLA's simulados.

Média	Intervalo - 95%	Intervalo 95%	Mínimo	Máximo	Variância	Desvio padrão	Erro padrão
1,721	1,705	1,737	1,473	1,839	0,003	0,057	0,008



Histograma 2: Distribuição normal da dimensão fractal raio de giração para 50 DLA's simulados.

Como pode ser observado a técnica desenvolvida neste trabalho foi adequada para permitir um bom contraste entre o tons de cinza dos vasos e do restante da imagem do fundo de olho. Vários testes foram realizados até que um valor ótimo de diluição (4 nanquim : 1 gelatina) fosse obtido e repetido no restante dos animais.

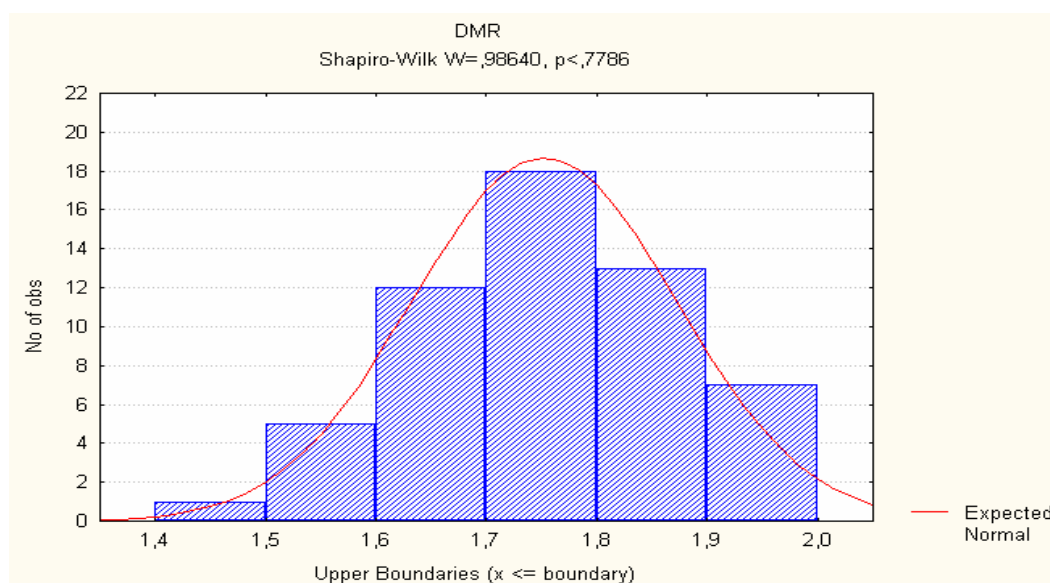
Na figura 6 é mostrada uma imagem segmentada formada pelos vasos na cor vermelha num fundo cinza. As dimensões fractais dessas imagens segmentadas foram calculadas pelo método raio de giração. O histograma 3 foi obtido com o programa Statistica para os

valores das dimensões fractais da vascularização de cinquenta e seis (56) fundos de olhos. Um teste de Shapiro-Wilks aplicado a essa distribuição evidenciou que a mesma segue uma curva teórica gaussiana, com um $P_{\text{shapiro-wilks}}$ em torno de 78 %.

A tabela 3 mostra as medidas de tendência central e dispersão para os valores das dimensões fractais para as imagens segmentadas, calculadas a partir do método raio de giração. No método raio de giração o desvio padrão é bastante próximo da média, mostrando a homogeneidade dos dados.

Tabela 3: Medidas de dispersão e tendência central para os valores das dimensões fractais calculados pelo método raio de giração para 56 imagens segmentas de fundos de olhos de cães.

Média	Intervalo - 95%	Intervalo 95%	Mínimo	Máximo	Variância	Desvio padrão	Erro padrão
1,752	1,720	1,784	1,481	1,996	0,014	0,119	0,015



Histograma 3: Distribuição normal do cálculo da dimensão fractal de 56 fundos de olhos da retina do cão .

A função densidade de probabilidade representa um modelo teórico (linha vermelha no histograma 3), baseado no parâmetro dimensão fractal, que pode descrever o padrão de vascularização da retina de animais com visão normal. Com base nos parâmetros dessa curva pode-se diferenciar os processos vasculares patológicos e normais da retina, aplicando-se um teste Z bicaudal. Contudo, neste trabalho estamos unicamente interessados em caracterizar a curva padrão de dimensões fractais de animais com vascularizações de retinas com visão normal.

Os valores médios das dimensões fractais obtidas para o fundos de olhos de cães ($D = 1,752 \pm 0,119$, $n = 56$) mostrou um valor similar aqueles obtidos em humanos ($1,71 \pm 0,07$), apesar dos diferentes perfis das vascularizações das retinas dessas duas espécies.

Em humanos, FAMILY *et al.* (1989) analisaram o sistema vascular da retina humana através de vários tipos de fotomontagens. A figura 10 é uma fotografia típica deste sistema vascular. Dois tipos de funções foram utilizados no estudo das propriedades críticas desse sistema. Primeiramente os autores examinaram a dependência Massa (M) x tamanho (r), onde M = número de sítios ocupados pela rede de canais dentro de um círculo de raio r.

Os autores encontraram que $M \sim r^D$ com $D = 1,71 \pm 0,07$. Depois foi examinado a função de correlação da densidade $C(r) = \left\langle \rho \left(\vec{r}_o + \vec{r} \right) \right\rangle$, em um ponto \vec{r}_o da figura. C(r) escala como $C(r) \sim r^{-A}$, $A = d - D$ onde d = 2 é a dimensão espacial. $\langle \cdot \rangle$ significa média sobre muitos sistemas vasculares equivalentes e sobre todos os valores de \vec{r}_o e sobre todas as direções.

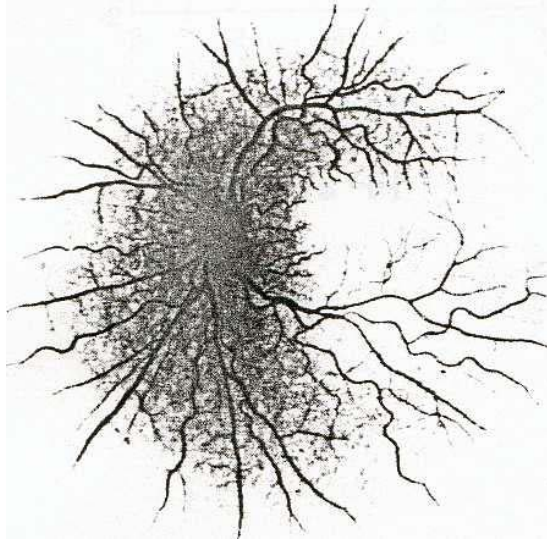


Figura 10: Fotografia típica do sistema vascular.

Para calcular $C(r)$ FAMILY *et al.* (1989) procederam da seguinte forma: para cada ponto \vec{r}_o sobre o sistema S_i traçamos uma bola de raio r e contamos a massa no interior. Dividimos o resultado por r^2 para obter a densidade (=massa/volume) $\left\langle \rho_i \left(\vec{r}_o + \vec{r} \right) \right\rangle$. Repetimos $\forall \vec{r}_o \in S_i$ e tomamos a média. Depois, repetimos para todos os outros sistemas no “ensemble” e obtemos $C(r) = \left\langle \rho \left(\vec{r}_o + \vec{r} \right) \right\rangle$. Esta função, claramente, deve escalar como a densidade, i.e. com $\mathbf{r}^D / \mathbf{r}^d = \mathbf{r}^{-(d-D)}$.

O resultado encontrado por este método foi $D = 1,72 \pm 0,03$ e concorda com o resultado obtido através de $M \times r$ dentro das incertezas (ver o gráfico 4), para o gráfico de $C(r)$.

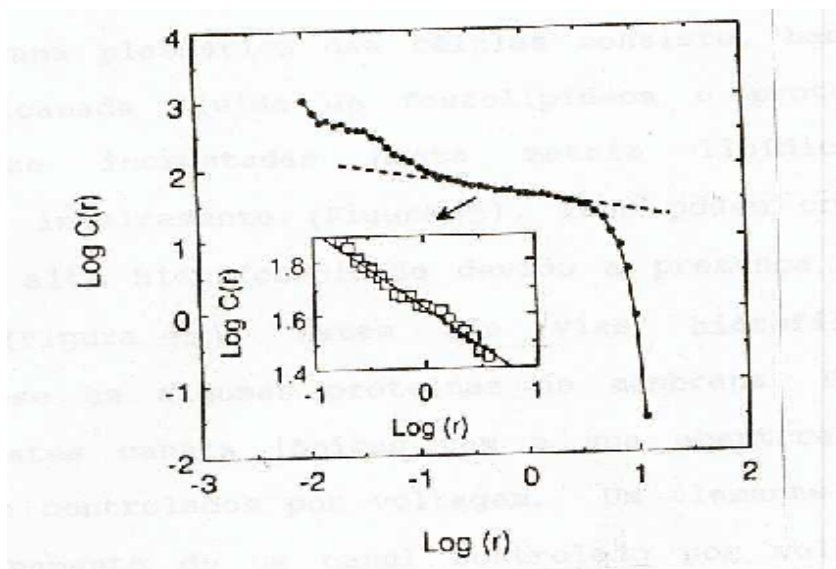


Figura 11: Gráfico de $\log C(r)$ versus $\log (r)$ para vascularização da retina de humano.

Aparentemente, padrões vasculares de pessoas normais e portadores de diabetes ou retinopatias diferem nos valores de D .

O método de “box-counting” tem sido também aplicado no cálculo da dimensão fractal da vascularização da retina e o valor obtido tem sido semelhante aqueles obtidos pelos métodos descritos acima (MASTERS.,1994 ; MISSON *et al.*, 1992 ; LANDINI *et al.*, 1993).

Fotografias de angiogramas com fluoresceína foram digitalizadas e analisadas e foi mostrado que os padrões arteriais e venosos tem dimensões fractais de $1,63 \pm 0,05$ e $1,71 \pm 0,07$, respectivamente, consistente com a dimensão do DLA $1,68 \pm 0,05$ (MAINSTER *et al.* ,1990). Esta informação reforça a hipótese que fatores que controlam a angiogênese retiniana devem obedecer a um processo de difusão limitada por agregação, como sugerido por FAMILY *et al.* (1989) e por MAINSTER *et al.* (1990). DAXER (1993), usando o método massa-raio, estudou a retinopatia diabética proliferativa e encontrou uma dimensão fractal com média e desvio padrão de $1,85 \pm 0,06$, em indivíduos com neovascularização próxima ao disco óptico.

AVAKIAN *et al.* (2002) investigaram a eficiência da análise fractal em pacientes normais e em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa (NPDR) baseada na região de imagens linearizadas através do método box-counting. A partir desta análise verificou-se que não existe diferença significativa entre a dimensão fractal da região paramacular normal e a região paramacular NPDR, respectivamente com dimensões fractais de 1,38 e 1,39. Entretanto foi mostrado que existe diferença significativa entre a região macular normal e a região macular NPDR, com respectivamente, $1,46 \pm 0,02$ e $1,41 \pm 0,03$. Analisou-se, também, a dimensão fractal de toda imagem da retina e foi mostrado que não existe diferença significativa entre a retina normal e a retina NPDR, $1,55 \pm 0,01$ e $1,57 \pm 0,03$, respectivamente.

6.0 Conclusões:

1. a técnica proposta permitiu a obtenção de fotogramas com contraste suficiente para obter-se a segmentação dos vasos retinianos;
2. os valores médios das dimensões fractais calculadas pelos métodos de box-counting e raio de giração para um DLA, uma estrutura com características semelhantes a vascularização de uma retina , foram significativamente diferentes ;
3. o método do raio de giração foi mais adequado que o de box-counting para descrever a dimensão do DLA;
4. a distribuição de dimensões fractais das vascularizações de retinas de cães com visão normal segue uma curva gaussiana (linha vermelha no histograma 3), que pode ser usada como um padrão para determinar-se as condições normais e patológica de uma retina, no que se refere a alterações vasculares.

7.0 Referências bibliográficas

1. ANSARI, A. et al. Protein States and Proteinquakes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington DC, v.82, n. 15 , p. 5000-5004, 1985.
2. AVAKIAN, A. et al. Fractal analysis of region-based change in the normal and non-proliferative diabetic retina. **Current Eye Research**, England , v. 24, p. 274-280, 2002.
3. BASSINTHWAIGHT, J. B.; LIEBOVITCH, L. S.; WEST, J. B. **Fractal physiology**. New York: Oxford University Press, 1994. p. 11-42.
4. COSTA NETO, P .L. O. **Estatística**. São Paulo: Edgar Blucher, 1977. p. 84.
5. 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**, Berlin, v. 231, p. 681-686, 1993.
6. DORIA FILHO, U. **Introdução à Bioestatística: para simples mortais**. São Paulo: Negócio, 1999. p. 83-86.
7. FAMILY, F.; MASTERS, R. B.; PLATT, D. E. Fractal Pattern Formation in Human Retinal Vessels. **Physica D**, Netherlands, v. 38, p. 98-103, 1989.
8. GOLDBERGER, A. L.; RIGNEY, D. R.; WEST, B. J. Chaos and fractals in human physiology. **Scientific American**, United States, v. 262, p. 42-49, 1990.
9. GUSTAVO, H.A. **Bioestatística teórica e computacional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 235p.
10. KEIRSTED, W. P.; HUBERMAN B. A. Dynamical singularities in ultradiffusion. **Physical Review A**, United States, v. 36, p. 5392-5400, 1987.

11. KRETZER, F. L. et al. Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells, **Nature**, England, v. 309, n. 5971, 1984, p. 793-795.
12. KRETZER, F. L.; MCPHERSON, A. R.; HITTNER, H. M. An interpretation of retinopathy of prematurity in terms of spindle cells: relationship to vitamin E prophylaxis and cryotherapy, **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, Berlin, v. 224, n. 3, 1986, p. 205-214.
13. KRETZER, F. L.; HITTNER, H. M. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development, **Archives of Disease in Childhood**., England, v. 63, 1988, p. 1151-1167.
14. LANDINI G.; MISSON G. P.; MURRAY P. I. Fractal analysis of the normal human retinal fluorescein angiogram. **Current Eye Research**, England ,v. 12, p. 23-27, 1993.
15. MANDELBROT, B. **The fractal geometry of nature**. Nova York: W.H. Freeman, 1983. 468 p.
16. MAINSTER, M.A. The fractal properties of retinal vessels: Embryological and clinical implications, **Eye**, London, v. 4, 1990, p. 235-241.
17. MASTERS, B. R. Fractal analysis of normal human retinal blood vessels, **Fractals**, Singapore, v. 2, 1994, p. 103-110.
18. MEAKIN, P. A. New model for biological pattern formation. **Journal of Theoretical Biology**, v.118, 1986, p.101-113.
19. MELO, L. M; SÁ, F. B. Um novo modelo de estudo da vascularização retiniana. In: JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 2., 2002, Recife. **Anais...Recife: UFRPE**, 2002. p. 261-262.
20. MISSON, G. P.; LANDINI, G.; MURRAY, P. I. Fractals and ophthalmology, **Lancet**, England, v. 339, 1992, p. 872.

21. NUSSENZVEIG, M. H. **Complexidade & Caos**. Rio de Janeiro: COPEA, 1999. 280p.
22. GOMES, M; NOGUEIRA, R. A ; COUTINHO, S. **Fractais nas ciências biológicas, exatas e tecnologia**. Recife: SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA, 1993. 70 p.
23. ROBBINS, S. L. et al. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000. p.1220-1225.
24. SAMUELSON, C. Embryologic and ophthalmic anatomy. In: GELATT, A. **Textbook of ophthalmology veterinary**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1998. 110p.
25. SANDER, L. M. Fractal growth, **Nature**, England, Vol. 322, 1986, p. 789-93.
26. SISSON S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. v. 2, p. 1643-1644.
27. STADES, F. C. et al. **Fundamentos da Oftalmologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 1999. p. 45- 68.
28. STINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária Moléstias do Cão e Gato**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 1, p.1020.
29. VICSEK, T., **Fractal Growth Phenomen**, World Scientific, Singapore, 1991. p. 81-82.
30. WALDE, I.; SCHÄFFER, E. H.; KÖSTLIN, R. G. **Atlas de Clínica Oftalmológica do cão e do gato**. São Paulo: Manole, 1998. p. 175-216.
31. WITTEN, T. A.; CATES, M. E. Tenous structures from disorderly growth processes, **Science**, United States , v. 232, 1986, p. 1607-1612.