



unesp



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

Campus de Botucatu

**QUANTIFICAÇÃO DA DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS
POR FLUXO ÓTICO EM SEQUÊNCIAS DE IMAGENS DE
BIOSUSCEPTOMETRIA AC**

Paulo Roberto Corrêa

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Instituto de Biociências, Universidade Es-
tadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Bacharel em Física Médica

BOTUCATU

Novembro de 2009



unesp



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

Campus de Botucatu

**QUANTIFICAÇÃO DA DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS
POR FLUXO ÓTICO EM SEQUÊNCIAS DE IMAGENS DE
BIOSUSCEPTOMETRIA AC**

Paulo Roberto Corrêa

Orientador: Prof. Dr. **José Ricardo de Arruda Miranda**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Instituto de Biociências, Universidade Es-
tadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Bacharel em Física Médica

BOTUCATU

Novembro de 2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Corrêa, Paulo Roberto.

Quantificação da desintegração de comprimidos por fluxo ótico em seqüências de imagens de biosusceptometria AC / Paulo Roberto Corrêa. - Botucatu [s.n], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Física médica) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2009

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

1. Biosusceptometria de corrente alternada 3. Física médica

Palavras-chave: Biosusceptometria AC; Comprimidos; Desintegração; Fluxo óptico; Processamento de imagens

Aos meus pais, Luiz e Eliana.

Agradecimentos

A minha família, que sempre me apoiou. Devo um muito obrigado ao meu amigo Paulo, também conhecido como Sunga, sem ele não haveria essa monografia e ao meu orientador José Ricardo. E também aos ótimos momentos que aproveitei com os meus colegas de classe, as bebedeiras nas festa, em casa ou em qualquer outra república ou lugar, em que sempre estavam presentes Káthia (Mantissa), Fabio (Tooonto), Caio (Caio), Allan (Baitola), Nicholas (Pinga) e os caras de casa Nilo (Mirna) e Marcos (Kutukuku), pessoas com as quais aprendi muitas coisas. Como um amigo já dizia: "A gente bebe junto, estuda junto, festa junto, a gente faz tudo junto. Curto vocês pra caramba!". Agradeço a todos que conheci neste período de quatro anos e meio que passei nesta faculdade, foram todos muito importantes para a minha formação.

“A vida só pode ser compreendida olhando-se para trás; mas só pode ser vivida olhando-se para a frente. ”(*Soren Kierkegaard*)

Resumo

Biosusceptometria de corrente alternada é uma ferramenta biomagnética de baixo custo que tem sido aplicada com sucesso em pesquisas farmacêuticas para avaliar o desempenho de comprimidos. O objetivo desse trabalho foi verificar a viabilidade da aplicação de fluxo óptico, algoritmo de Horn & Schunck (HS), para avaliar a desintegração de comprimidos. Para avaliar o resultado do HS foi registrado em vídeo um teste com um objeto se movimentando em um trilho com uma velocidade constante. A desintegração do comprimido foi registrada em vídeo e BAC, que utiliza sete pares de bobinas detectoras e um par de bobinas de excitação para medir a variação de fluxo magnético. Os sinais da BAC foram amplificados e digitalizados para criar imagens, as quais são restauradas pelo filtro de Wiener, enquanto as imagens do vídeo são convertidas para escala de cinza, ambas são normalizadas e binarizadas e tem o fluxo óptico calculado pelo algoritmo HS. Durante os testes os cinco comprimidos (500mg ferrita, 375mg excipientes, compressão 10 a 50kN) estavam em um recipiente entre o sistema de BAC e o sistema de vídeo, e apenas tocavam a superfície da água. Com todos os mapas de FO calculados foi realizado a soma das resultantes de cada, para chegar a uma resultante do processo de desintegração para cada compressão. Com isso foi possível observar o comportamento da desintegração. Para o estudo da força de compressão as componentes do HS de cada sequência foram somadas, tirada a média, normalizadas pelo módulo máximo das sequências, assim pode-se observar um crescimento mais rápido nos comprimidos de menor compressão. Podemos concluir que o algoritmo de HS é viável para coleta de dados da desintegração de comprimidos e com esses dados foi possível criar um protocolo de análise de desintegração de comprimidos, que pode ser útil no estudo da cinética de desintegração.

Pavras-chave: Biosusceptometria AC; Desintegração; Comprimidos; Processamento de imagens; Fluxo Óptico

Abstract

AC Biosusceptometry (ACB) is a low-cost biomagnetic tool that has been successfully applied on pharmaceutical research to evaluate performance of solid dosage forms. The aim of this work was to evaluate the Horn & Shunck method to access tablet disintegration. To evaluate the HS results was record on video a test with a objet moving in a rail with a constant velocity. The desintegration was recorded on video and ACB, which used have seven pairs of detection coils and a pair of excitation coils to mensure the magnetic flux variation. The signals were amplified and digitalized to create images, which were restored by Wiener filter, while the video images are converted to gray scale, both are normalized and binarized and had the optical flow estimation calculated by Horn & Schunck (HS) algorithm. All signals and images are processed and developed algorithm on Matlab. During the tests the five tablets (500mg ferrite, 375mg excipients, compression 10 to 50 kN) were on a becker between of the ACB system and of the video system, and only touching the surface of the water. With all OF maps calculated was realized the sum of the resultants of each, to get a disintegration process resultant for each compression. Whit that was possible observed the disintegration behaves. For the compression force study the HS components of each sequence was sum, take mean and normalized for sequence's max modulo, therefore can be observed a high growing on less compression tablets. We can conclude the HS algorithm is viable to tablets disintegration data collection and whit that was possible to create a tablets disintegration analyzes protocol, which would be useful on desintegration kinetics study.

Keywords:AC Biosusceptometry;Disintegration;Tablets;Image processing;Optical flow

Lista de Abreviaturas

AC	Corrente alternada
BAC	Biosusceptometria de Corrente alternada
FFS	Forma farmacêutica sólida
FOV	Campo de visão (<i>Field of view</i>)
HS	Horn & Schunk
OF	Fluxo óptico (<i>optical flow</i>)
OTF	Função de transferência óptica (<i>optical transfer function</i>)
PID	Processamento de imagens digitais
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de interesse (<i>Region of interest</i>)
TGI	Trato Gastrintestinal

Lista de Figuras

1.1	Esquema de um sistema de formação de imagem digital. Adaptada de [GON 2001].	2
3.1	Esquema simplificado de um sistema gradiométrico de BAC, onde o conjunto de bobinas 1 e 2 é do par de medida e o par 3 e 4 é de referência, as bobinas verdes são detectoras e as pretas excitadoras. . .	6
3.2	Sistemas de BAC com um (a) e com sete (b) canais. São destacadas nas ilustrações as bobinas excitadoras (1) e as detectoras (2).	8
3.3	Sinal característico da desintegração de um comprimido <i>in vitro</i>	9
3.4	Perfil teórico de sensibilidade da BAC, reproduzido de [COR 2005]. .	9
3.5	Esquema do processo de formação de imagens por BAC.	9
4.1	Modelo do sistema de formação e restauração de imagens.	11
4.2	As três derivadas parciais da iluminação da imagem ao centro do cubo são estimadas pela média das primeiras diferenças nas quatro bordas paralelas do cubo. A coluna índice j corresponde a direção x na imagem, a coluna índice i a direção y; k representa a direção do tempo.	15
5.1	Esquema do arranjo experimental para medidas de desintegração com sistema de BAC multi-sensores.	18
6.1	Fluxograma mostrando o funcionamento do algoritmo de Horn & Schunck.	21
6.2	Foto de como foi realizado o teste para validar o HS.	21

6.3	a) Pré-processamento das imagens de video e BAC e aplicação do fluxo óptico. b) Calculo das resultantes normalizadas e as exibe.	22
6.4	Exemplos de mapas de vetores para o primeiro teste (a) e para o segundo teste (b).	23
6.5	Fluxo óptico de comprimido com 10 kN de compressão, para video. .	24
6.6	Fluxo óptico de comprimido com 20 kN de compressão, para video. .	24
6.7	Fluxo óptico de comprimido com 30 kN de compressão, para video. .	25
6.8	Fluxo óptico de comprimido com 40 kN de compressão, para video. .	25
6.9	Fluxo óptico de comprimido com 50 kN de compressão, para video. .	26
6.10	Exemplos da soma vetorial das resultantes de fluxo óptico para comprimidos de compressão de 10 kN (a), 20 kN (b), 30 kN (c), 40 kN (d) e 50 kN (e).	27
6.11	Fluxo óptico de comprimido com 10 kN de compressão, para BAC. .	29
6.12	Fluxo óptico de comprimido com 20 kN de compressão, para BAC. . .	30
6.13	Fluxo óptico de comprimido com 30 kN de compressão, para BAC. .	30
6.14	Fluxo óptico de comprimido com 40 kN de compressão, para BAC. .	31
6.15	Fluxo óptico de comprimido com 50 kN de compressão, para BAC. .	31
6.16	Exemplos da soma vetorial das resultantes de fluxo óptico para comprimidos de compressão de 10 kN (a), 20 kN (b), 30 kN (c), 40 kN (d) e 50 kN (e).	32
6.17	Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão para o video.	35
6.18	Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão para as imagens de BAC.	35

Sumário

1	Introdução	1
2	Objetivos	5
3	Biosusceptometria de Corrente Alternada	6
4	Processamento de Imagens Digitais	10
4.1	Fundamentos de imagens digitais	10
4.2	Restauração: Filtro de Wiener	12
4.3	Fluxo óptico: Método de Horn & Schunck	14
5	Protocolos experimentais	17
5.1	Preparo das formulações	17
5.2	Medidas de desintegração por BAC	18
5.3	Testes de Fluxo Óptico	18
6	Resultados e Discussão	20
6.1	Teste de validação do algoritmo	20
6.2	Avaliação da desintegração de comprimidos em vídeo	23
6.3	Avaliação da desintegração do comprimido em imagens de BAC	29
6.4	Efeito da força de compressão nos resultados do fluxo óptico	34
7	Conclusão	36

Capítulo 1

Introdução

Métodos de Processamento de Imagens Digitais foram desenvolvidos para duas grandes áreas: a interpretação humana e o processamento de dados para percepção automática de máquinas.

O significado técnico mais simples para a palavra imagem consiste na projeção de uma cena em um plano (chamado plano imagem), normalmente representada como uma matriz de valores de brilho. Para adquirir uma imagem digital, é necessário utilizar um sensor, que consiste em um dispositivo que recebe um sinal ou estímulo (energia) e responde, geralmente, com um sinal elétrico [FON 2007].

Este sistema de aquisição de sinais é avaliado através de seu desempenho como um transdutor, na conversão do sinal de entrada em sua saída. Em linhas gerais, o problema pode ser proposto do seguinte modo: dado um sistema T , determinar sua função de transferência h , tal que a saída resultante $y(n)$, proveniente de uma entrada arbitrária $x(n)$, possa ser prevista de um único modo. Assim, em um sistema perfeito, a informação relativa a uma fonte pontual no plano objeto deveria ser representada por um único ponto no plano imagem. No entanto, sistemas reais apresentam resposta não pontual a esse “estímulo”, resultando numa degradação da imagem obtida, a qual deve ser processada para análise e interpretação [GON 2003].

Uma imagem digital $f(n, m)$ consiste em uma função $f(x, y)$, que foi discretizada tanto em coordenadas espaciais quanto em brilho. Matematicamente,

pode ser considerada como uma matriz cujos índices de linhas e de colunas identificam um ponto na imagem, sendo cada elemento dessa matriz denominado elemento da imagem ou “pixel” [AND 77].

O processo de formação de imagens esquematizado na Figura 1.1 apresenta uma fonte de energia que excita o objeto do qual se pretende obter uma imagem. O sinal gerado que é gravado no plano da imagem e, processado, é apresentado na forma de uma imagem digital. Esta imagem pode apresentar ruído, deformações, artefatos, borrões, que são característicos de cada sistema de formação [FON 2007].

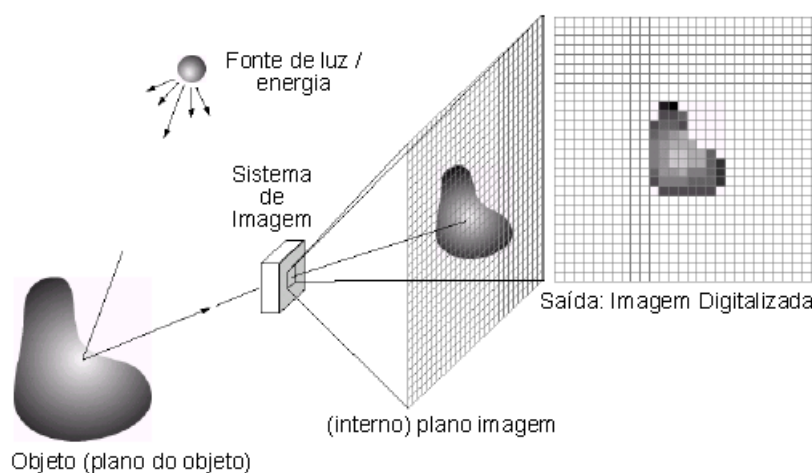


Figura 1.1: Esquema de um sistema de formação de imagem digital. Adaptada de [GON 2001].

Deste modo, após a obtenção de uma imagem digital é necessário restaurá-la, a fim de melhorar sua qualidade. Este tratamento requer técnicas de processamento imagens digitais (PID) como deconvolução, regularização e filtros que possibilitem realce, restauração, remoção de ruídos e isolamento de regiões de interesse. Com a evolução tecnológica de sensores e computadores, assim como o desenvolvimento de novos algoritmos possibilitou um conjunto cada vez maior de aplicações, principalmente nas ciências da saúde.

Nesse contexto, diversas instrumentações foram desenvolvidas ou aperfeiçoadas no intuito de avaliar informações funcionais ou anatômicas de sistemas

biologicos, tais como radiografia convencional, mamografia, tomografia computadorizada, ultrassonografia e ressonancia magnetica (RM), que priorizam imagens anatômicas. Há também técnicas que enfocam situações fisiológicas e funcionais, como a ressonância magnética funcional, a cintilografia e, recentemente, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC).

A associação dessas técnicas de imagem e recursos de PDI para caracterizar a performance de formas farmacêuticas sólidas (FFS) *in vivo* tem contribuído significativamente para o desenvolvimento de fármacos com maior eficiência terapêutica [WIL 97, SIN 2000]. A cintilografia é a técnica padrão para avaliar diferentes formulações e é amplamente utilizada, já que dentre suas vantagens estão pouca dose de radiação, quando comparada à radiologia, a possibilidade de quantificação digital e a possibilidade de obter informações funcionais sobre o órgão e as formas farmacêuticas sólidas estudadas [WIL 98]. Todavia não é comum encontrar estudos associados à FFS e também a interpretação dos resultados é altamente dependente de operador experiente. Além disso, algumas características anatômicas dificultam a visualização das FFS em estudos *in vivo* [SCH 2002]. Já a RM vem se destacando com imagens de qualidade, não-invasividade e isenta de radiação ionizante, além de permitir avaliar simultaneamente a anatomia e a fisiologia de órgãos. Entretanto esta técnica fica limitada pela pouca acessibilidade, altos custos operacionais e dificuldades de posicionamento de voluntários, para estudos *in vivo* [CHR 97, STE 2003, KIM 2000].

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) merece destaque por ser uma técnica biomagnética promissora e por demonstrar potencial para avaliar diversos parâmetros relacionados ao trato gastrointestinal (TGI) humano [COR 2003, MIR 92, BAF 95, OLI 96, MIR 97]. A BAC consiste basicamente de arranjos de bobinas, utilizadas para excitar um material magnético e detectar sua presença nas proximidades do sistema, baseando-se na propriedade de susceptibilidade magnética dos materiais. A sua principal característica reside na simplicidade instrumental e base teórica, completamente descrita pelo eletromagnetismo clássico, aliado à versatilidade, portabilidade, não invasividade, isenção de radiação ionizante e baixo

custo. O contínuo aperfeiçoamento da BAC permitiu aumentar gradualmente a sensibilidade e implementar um novo arranjo instrumental composto por um sistema multi-sensores, que proporcionou melhor resolução espacial e permitiu a aquisição simultânea dos sinais magnéticos *in vivo* em diferentes pontos da superfície abdominal [COR 2003, AME 2007, COR 2006], além da obtenção de imagens de fantasmas ferromagnéticos *in vitro* [CHU 2003]. Corá *et al* (2003) empregaram essa instrumentação com multi-sensores, de maneira inédita, para avaliar o processo de desintegração de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas magnéticas) no TGI humano e para obter imagens magnéticas deste processo [COR 2005a]. Porém, essas imagens são degradadas e necessitam de processamento mais detalhado e rigoroso para melhorar sua qualidade, a fim de obter visualização e quantificação mais precisa do processo de desintegração.

Uma das abordagens disponíveis para a detecção de deslocamento e movimentos em sequências de imagens são os algoritmos de fluxo óptico da imagem que podem fornecer informações relevantes para a farmacotecnia ao avaliar a desintegração de comprimidos de uma maneira dinâmica. Os principais algoritmos de fluxo óptico são Horn & Schunck (HS) e Lucas & Kanade, cujos resultados podem ser usados em uma variedade de tarefas, desde recuperação de movimento 3D até dedução de estruturas e segmentação de objetos. Na área da saúde, suas aplicações são igualmente inesgotáveis como, por exemplo, a análise automática de imagens de Ressonância Magnética ou Tomografia Computadorizada para elaborar um diagnóstico ou monitorar a evolução de pacientes após cirurgia [RIT 2004]. Há ainda programas desenvolvidos especialmente para auxiliar a análise de imagens cardíacas permitindo a medição do fluxo sanguíneo e a reconstrução e análise de estruturas anatômicas do coração [GUT 2001]. Nesse contexto, este projeto tinha como um dos objetivos de aplicar estimativas de fluxo óptico para quantificar o processo de desintegração das formas farmacêuticas sólidas *in vitro*.

Capítulo 2

Objetivos

- Aplicar o algoritmo de Horn & Schunck para calcular o fluxo óptico como ferramenta auxiliar para analisar a desintegração de comprimidos através de seqüências de imagens.
- Validar os resultados do fluxo óptico em imagens da BAC através de imagens dos mesmos comprimidos em vídeo.

Capítulo 3

Biosusceptometria de Corrente Alternada

O sistema de biosusceptometria de corrente alternada (BAC) utiliza um par de bobinas coaxiais arranjadas como um gradiômetro de primeira ordem separadas por uma distância fixa (linha de base), que é posicionado no interior de um par de bobinas de excitação (figura 3.1).

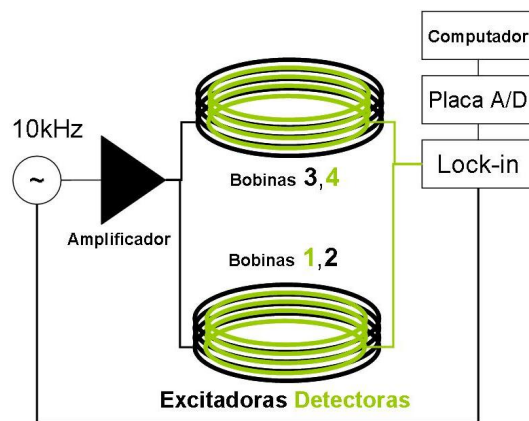


Figura 3.1: Esquema simplificado de um sistema gradiométrico de BAC, onde o conjunto de bobinas 1 e 2 é do par de medida e o par 3 e 4 é de referência, as bobinas verdes são detectoras e as pretas excitadoras.

Nesse arranjo, uma corrente alternada de $10kHz$ é amplificada e passa

pelas bobinas excitadoras, induzindo corrente na bobina detectora (interna), de modo que cada par de bobinas (excitação/detecção) pode ser considerado como um transformador simples de fluxo magnético.

Aproximando-se uma massa magnética em um dos lados do susceptômetro, ocorre desbalanceamento de fluxo magnético do sistema gradiométrico, produzindo uma diferença de potencial que é adquirida continuamente por um amplificador tipo *lock-in* (*Stanford Research Systems*), digitalizada em uma placa de conversão analógico/digital (A/D) de 16 bits (PCI-MIO-16XE-10, *National Instruments Inc.*) e armazenada para análise.

Em termos instrumentais, a BAC inicialmente era composta por apenas um gradiômetro de primeira ordem (figura 3.2.a) que era utilizado para avaliar contração e esvaziamento gástricos [MIR 92, MIR 97]. Moreira [MOR 2000] desenvolveu um novo sistema gradiométrico de primeira ordem acoplado a um sistema de varredura, o que possibilitou a aquisição de imagens a partir de BAC. Já nos trabalhos de Chubaci [CHU 2003], foram desenvolvidos sistemas de BAC multi-sensores com cinco e sete canais (figura 3.2.b), o que possibilitou a coleta de dados simultânea em diferentes pontos espaciais, resultando em uma instrumentação capaz de produzir imagens sem a necessidade de varreduras. Neste trabalho utilizou-se o sistema de BAC multi-sensores com sete canais, cujas bobinas excitadoras possuem diâmetro de 11,0cm e as detectoras diâmetro de 3,0cm.

Moreira e Chubaci [MOR 2000, CHU 2003] também implementaram diversas técnicas de processamento de imagens digitais, com destaque para filtros restauradores do tipo Wiener, resultando em imagens de melhor qualidade. Fonseca e colaboradores também utilizaram-se desses recursos para desenvolver algoritmos de realce, restauração, análise de complexidade e fluxo óptico para a avaliação da desintegração de comprimidos através de BAC [FON 2007, FON 2007a, BAC 2008, COR 2009].

Os sinais *in vitro* registrados por BAC possuem um perfil bastante próximo ao apresentado na figura 3.3, onde as setas indicam o início e o final do processo de

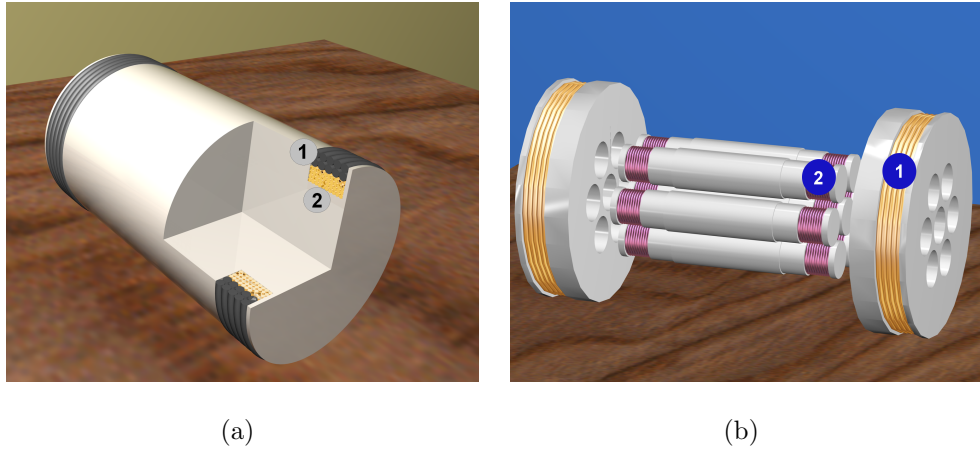


Figura 3.2: Sistemas de BAC com um (a) e com sete (b) canais. São destacadas nas ilustrações as bobinas excitadoras (1) e as detectoras (2).

desintegração do comprimido; a cor representa a disposição espacial de cada canal.

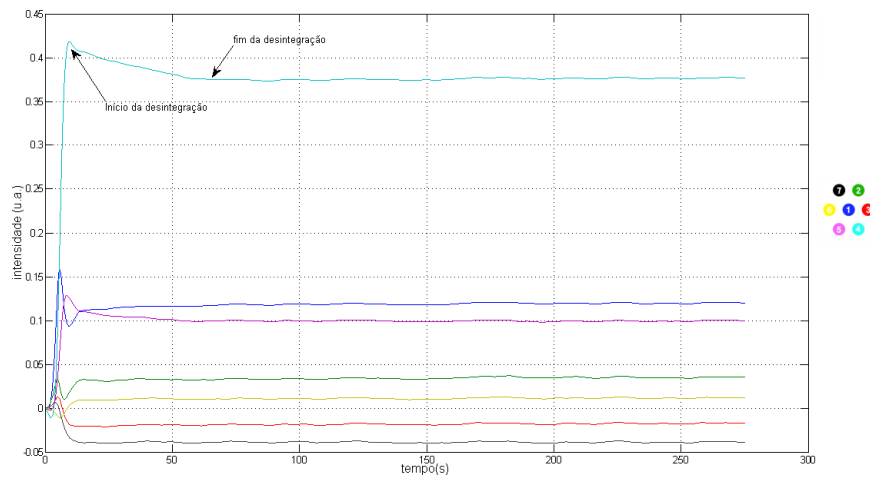


Figura 3.3: Sinal característico da desintegração de um comprimido *in vitro*.

Conhecendo a disposição espacial de cada canal, pode-se produzir uma matriz 7×7 para representá-los. A partir destes sete pontos, os demais foram computados por média entre vizinhos e, considerando o fato de que o sistema de BAC multi-sensores de sete canais possui sensibilidade para detectar objetos até 3cm laterais de suas bobinas detectoras [COR 2005] (figura 3.4), pontos externos a essa

matriz foram considerados nulos. Para aumentar a resolução espacial da imagem, esta matriz foi interpolada pelo método *spline* iterado três vezes. Todo o processo é sintetizado na figura 3.5.

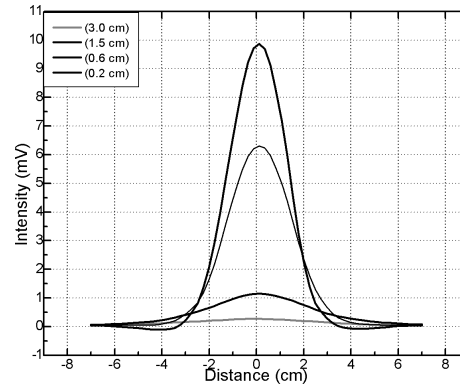


Figura 3.4: Perfil teórico de sensibilidade da BAC, reproduzido de [COR 2005].

Para armazenamento das seqüências imagens fez-se opção por grava-las como matrizes $3D$ com variáveis de ponto flutuante de 32 *bits*, utilizando um conjunto de ferramentas previamente desenvolvidas no Grupo de Pesquisa, para evitar erros de truncamento e arredondamento de dados.

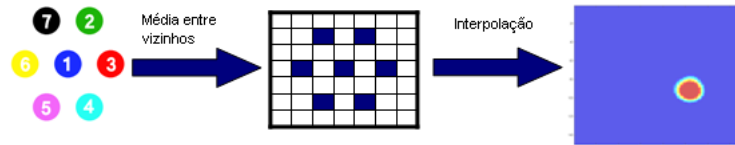


Figura 3.5: Esquema do processo de formação de imagens por BAC.

Capítulo 4

Processamento de Imagens Digitais

4.1 Fundamentos de imagens digitais

Uma imagem consiste na projeção de uma cena em um plano, normalmente representada como uma matriz de valores de brilho. Sua aquisição é realizada a partir de um sensor, que consiste em um dispositivo que recebe um sinal ou estímulo (energia) e responde, geralmente, com um sinal elétrico. [LIM 90, GON 2001, RUS 2002].

Em linhas gerais, o problema pode ser proposto do seguinte modo: dado um sistema T , determinar sua função de transferência h , tal que a saída resultante y , proveniente de uma entrada arbitrária x , possa ser prevista de um único modo. Assim, em um sistema ideal, a informação relativa a uma fonte pontual no plano objeto deveria ser representada por um único ponto no plano *imagem*. No entanto, sistemas reais apresentam resposta não pontual a esse *estímulo*, resultando numa degradação da imagem registrada, a qual necessita de processamento para análise e interpretação [GON 2001].

O processo de formação de imagens esquematizado na figura 1.1 apresenta uma fonte de energia que excita o objeto do qual se pretende obter uma imagem.

O sinal gerado que é gravado no plano da imagem e, processado, é apresentado na forma de uma imagem digital. Dadas as características do sistema, podem ocorrer ruído, deformações, artefatos, borrões, na imagem.

Deste modo, após o registro de uma imagem digital é necessário processá-la a fim de melhorar sua qualidade ou facilitar análise e interpretação. Este tratamento requer técnicas de processamento de imagens digitais (PID) que possibilitam a restauração, remoção de ruídos e isolamento de regiões de interesse [ANG 2006].

Outra maneira de representar o processo de formação de imagens é apresentado na figura 4.1, onde se considera que a função de degradação $h(n, m)$ e o ruído aditivo $\eta(n, m)$ atuam na imagem de entrada $f(n, m)$ (resultado da digitalização de $f(x, y)$) para produzir a imagem degradada $g(x, y)$.

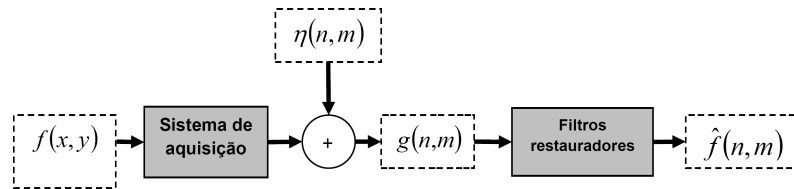


Figura 4.1: Modelo do sistema de formação e restauração de imagens.

Esta relação pode ser escrita como:

$$g(n, m) = h(n, m) * f(n, m) + \eta(n, m) \quad (4.1)$$

em que (n, m) são as coordenadas do pixel, g é a imagem final, f a imagem real ou imagem de entrada, h é a PSF (*point-spread function*) do sistema, η é o ruído aditivo do sistema e $*$ operador de convolução bidimensional.

4.2 Restauração: Filtro de Wiener

A restauração é um processo que tenta reconstruir ou recuperar uma imagem que foi degradada, empregando-se algum conhecimento *a priori* do fenômeno de degradação. Assim, técnicas de restauração são orientadas para a modelagem de degradação e aplicação do processo inverso no sentido de recuperar a imagem original, ou seja, obter uma estimativa de $f(n, m)$ através de $g(n, m)$.

Para garantir que o valor médio da imagem degradada seja mantido após a deconvolução, PSF é normalizada de modo que o somatório dos valores de cada pixel seja igual a um, ou seja:

$$\sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M h(n, m) = 1 \quad (4.2)$$

em que (n, m) são as coordenadas espaciais de uma imagem com $N \times M$ pixels [CHA 91].

Para restaurar as imagens de BAC foi adotado o filtro de Wiener Paramétrico Generalizado [MOR 2000] que possui a vantagem de suavizar o ruído aditivo e inverter o processo de borramento simultaneamente [WAN 99, GON 2003]. O filtro de Wiener procura uma estimativa $\hat{F}(u, v)$ que minimize a função estatística erro. A solução para o domínio da frequência é dada pela equação 4.3:

$$\hat{F}(u, v) = H_{inv}(u, v) \left(\frac{|H(u, v)|^2}{|H(u, v)|^2 + \alpha K} \right)^\beta G(u, v) \quad (4.3)$$

em que $\hat{F}(u, v)$, $H(u, v)$ e $G(u, v)$ são a transformada de Fourier da imagem restaurada, da função de espalhamento pontual do sistema, e da imagem degradada, respectivamente; K é a razão sinal-ruído. α e β são números inteiros e $H_{inv}(u, v)$ é o filtro pseudo-inverso da equação 4.4. O termo α permite controlar o grau de atenuação do ruído da imagem (a redução de ruído cresce conforme α aumenta) e o parâmetro β permite selecionar o decaimento da banda de transição do filtro:

conforme β aumenta, a banda de transição torna-se mais abrupta.

$$H_{inv} = \begin{cases} \frac{1}{H(u,v)} & \text{se } |H(u,v)| > \gamma \\ \frac{1}{\gamma} \frac{|H(u,v)|}{H(u,v)} & \text{se } |H(u,v)| \leq \gamma \end{cases} \quad (4.4)$$

em que a resposta do filtro inverso resultante é limitada sempre que resultar em valores menores que um limiar γ utilizado para garantir a estabilidade do filtro.

4.3 Fluxo óptico: Método de Horn & Schunck

É sabido que a maior parte da variação na intensidade entre duas imagens do mesmo objeto é devida principalmente a movimentos que, neste trabalho, serão considerados apenas como translações das partículas ferromagnéticas constituintes do fantoma (ou da FFS). Isso implica num clássico problema em processamento de seqüências de imagens: estimativa de fluxo óptico (ou velocidade) da imagem, com o qual pode-se calcular uma aproximação do campo de movimento (*motion field*) bidimensional, que nada mais é do que uma projeção da velocidade de cada ponto observado sobre a superfície da imagem através de padrões espaciais e temporais de intensidade das imagens. Uma vez computadas, as medidas de velocidade da imagem podem ser usadas em uma variedade de tarefas, desde recuperação de movimento tridimensional (3D) até dedução de estruturas e segmentação de objetos[RIT 2004].

Os métodos para a computação do fluxo óptico podem ser classificados em três grupos principais: técnicas diferenciais, técnicas de correlação e técnicas baseadas em frequência (energia) [BEA 95]. Nas técnicas diferenciais, a hipótese inicial para a computação do fluxo óptico é a de que a intensidade entre quadros diferentes em uma seqüência de imagens é aproximadamente constante em um intervalo de tempo pequeno, ou seja, em um pequeno intervalo de tempo o deslocamento será mínimo. A velocidade da imagem é computada a partir das derivadas espaço-temporal da intensidade na imagem.

O método baseado em gradiente proposto por Fennema e Thompson [FEN 79] e desenvolvido por Horn e Schunck [HOR 81] assume que a intensidade E de uma imagem é conservada ao longo do tempo, isto é:

$$\frac{dE}{dt} = 0 \quad (4.5)$$

pela regra da cadeia,

$$\frac{\partial E}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial E}{\partial y} \frac{dy}{dt} + \frac{\partial E}{\partial t} = 0 \quad (4.6)$$

fazendo $u = \frac{dx}{dt}$ e $v = \frac{dy}{dt}$

$$E_x u + E_y v + E_t = 0 \quad (4.7)$$

em que E_x , E_y e E_t são as derivadas parciais em relação às coordenadas espaciais (x e y) e ao tempo; u e v são as componentes espaciais do vetor de velocidades. Esta equação é de restrição do fluxo óptico e define uma restrição local única sobre o movimento na imagem [HOR 81, BAR 94]. Como essa restrição não é suficiente para se determinar as componentes de $\vec{v}$, uma vez que a equação anterior admite infinitas soluções (problema da abertura [RIT 2004]), lança-se mão de um tipo de regularização aplicada à equação 4.7, chamada de restrição de suavização, significando que o fluxo de vetores varia de uma imagem para outra suavemente. Matematicamente, a restrição de suavização é dada pela minimização do quadrado da magnitude do gradiente dos vetores do fluxo óptico.

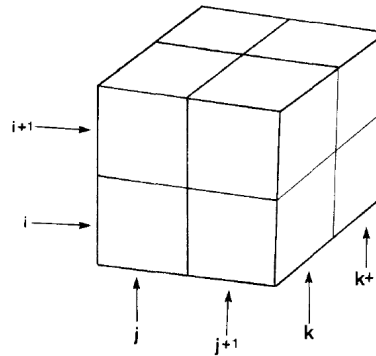


Figura 4.2: As três derivadas parciais da iluminação da imagem ao centro do cubo são estimadas pela média das primeiras diferenças nas quatro bordas paralelas do cubo. A coluna índice j corresponde a direção x na imagem, a coluna índice i a direção y ; k representa a direção do tempo.

Para estimar as derivadas parciais Horn & Schunck utilizaram um ponto no centro do cubo formado por oito medições cuja relação no espaço e tempo entre estas medições é apresentada na figura 4.2. A estimativa é calculada pela média das

quatro primeiras diferenças em duas regiões adjacentes da imagem:

$$E_x \approx \frac{1}{4}[E_{(i,j+1,k)} - E_{(i,j,k)} + E_{(i+1,j+1,k)} - E_{(i+1,j,k)} + E_{(i,j+1,k+1)} - E_{(i,j,k+1)} + E_{(i+1,j+1,k+1)} - E_{(i+1,j,k+1)}], \quad (4.8)$$

$$E_y \approx \frac{1}{4}[E_{(i,j+1,k)} - E_{(i,j,k)} + E_{(i+1,j+1,k)} - E_{(i+1,j,k)} + E_{(i,j+1,k+1)} - E_{(i,j,k+1)} + E_{(i+1,j+1,k+1)} - E_{(i+1,j,k+1)}], \quad (4.9)$$

$$E_t \approx \frac{1}{4}[E_{(i,j+1,k)} - E_{(i,j,k)} + E_{(i+1,j+1,k)} - E_{(i+1,j,k)} + E_{(i,j+1,k+1)} - E_{(i,j,k+1)} + E_{(i+1,j+1,k+1)} - E_{(i+1,j,k+1)}], \quad (4.10)$$

Como uma solução direta para a minimização é computacionalmente cara, portanto uma solução iterativa pode ser aplicada calculando um novo conjunto de velocidades estimadas $u^{(n+1)}, v^{(n+1)}$, baseada nas derivadas estimadas e a média da velocidade também estimada anteriormamente. A solução iterativa pode ser expressa pela equação abaixo.

$$\begin{aligned} u^{(n+1)} &= u^{-n} - E_x \left(\frac{E_x u^{-n} + E_y v^{-n} + E_t}{\alpha^2 + E_x^2 + E_y^2} \right) \\ v^{(n+1)} &= v^{-n} - E_y \left(\frac{E_x u^{-n} + E_y v^{-n} + E_t}{\alpha^2 + E_x^2 + E_y^2} \right) \end{aligned} \quad (4.11)$$

Capítulo 5

Protocolos experimentais

5.1 Preparo das formulações

Para o desenvolvimento desse trabalho foram produzidos comprimidos não-revestidos ($\phi = 11mm$) por compressão direta numa prensa de punção única (Marconi, *MA – 098/1CPE*, Brasil) de 500mg ferrita e 375mg excipientes. Dentre os excipientes utilizados há 17mg de desintegrante, que neste trabalho foi o explosol (Glicolato de Amido Sódico, *Blanver*, Brasil).

A ferrita ($MnFe_2O_3$) é um material inerte e teve sua caracterização química foi apresentada em [COR 2006a]. Este material foi processado em um moinho o Almofariz (MA 890, Marconi, Brasil) e peneirado (Solotest, Brasil), de modo a garantir que fossem utilizadas partículas com diâmetro entre 75 e 90 μm .

Combinando variações de cinco níveis de compressão (10, 20, 30, 40 e 50 kN) e dois desintegrantes, foram obtidos os lotes de comprimidos utilizados neste trabalho. Todos os lotes foram devidamente armazenados (*emblistados* - Master 15 duplo - 0010 triplo, TEPRON, Brasil) para reduzir a influência de fatores ambientais, principalmente humidade.

5.2 Medidas de desintegração por BAC

Nas medidas de desintegração por BAC foi utilizado o sistema de BAC multi-sensores de sete canais apresentado anteriormente (figura 3.2). Nesse caso um arranjo semelhante àquele para as medidas de força de desintegração era montado em frente ao sistema, em que a carga transdutor de força era substituído por uma guia amagnética de mesma massa posicionada sobre o comprimido (figura 5.1). Os sinais foram digitalizados (10Hz) e também armazenados para processamento e análise.

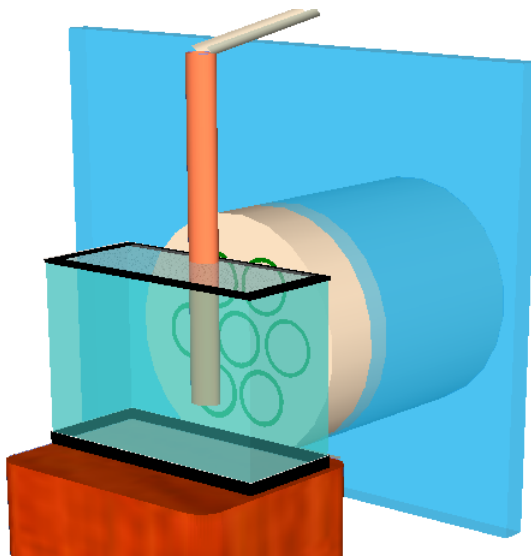


Figura 5.1: Esquema do arranjo experimental para medidas de desintegração com sistema de BAC multi-sensores.

5.3 Testes de Fluxo Óptico

Para comprovar a funcionalidade do fluxo óptico foi realizado um experimento com um objeto em um trilho de 50 cm que se movia com velocidade constante. Este procedimento foi realizado duas vezes, com velocidades diferentes, e foi registrado em vídeo. Estes vídeos foram transformados em imagens, com uma taxa de cinco quadros por segundo, que passaram por pré-processamento e em seguida foi aplicado o algoritmo de fluxo óptico.

Inicialmente, desejava-se comparar o fluxo óptico detectado numa seqüência de imagens de BAC àquele detectado em vídeo. Foram geradas seqüências de imagens de BAC e vídeo com intervalo de 3 segundos entre cada quadro (*frame*). As imagens são pré-processadas de acordo ao modo que foram obtidas, as imagens de BAC foram restauradas por Wiener e passaram por ajustes de brilho/contraste; já as imagens de vídeo foram convertidas para tons de cinza e nelas foi selecionada uma região de interesse (*ROI*). A partir de então estas imagens passaram por binarização e foram submetidas ao algoritmo de fluxo óptico, Horn & Schunck.

O próximo passo foi de registrar a desintegração dos comprimidos em vídeo e em BAC, em seguida aplicar o algoritmo de Horn & Schunck. O comprimido é posicionado como mencionado acima, no tópico de medidas de desintegração por BAC, de um lado do becker é colocado o sistema da BAC e no lado oposto uma camera filmadora. Como no teste anterior o video é transformado em imagens, os dados obtidos pela BAC são dividido em um sinal para cada bobina detectora, sete no total, estes sinais são processados e transformados em imagens, estas são pré-processadas e aplicado o fluxo óptico.

Capítulo 6

Resultados e Discussão

6.1 Teste de validação do algoritmo

Inicialmente aplicamos o algoritmo de Lucas & Kanade e o de Horn & Schunck e através de comparação de resultados observamos que os mapas de fluxo óptico apresentavam um melhor resultados, quando aplicado o algoritmo de HS, como foi apresentado em [COR 2009]. Por essa comparação iremos trabalhar apenas com algoritmo de Horn & Schunck neste trabalho.

Para o calculo dos mapas de fluxo óptico foi utiulizado o algoritmo HS implementado por [KHA 2009] cujas as principais características são apresentadas no fluxograma da figura 6.1.

Para validar o funcionamento do algoritmo foi realizado um experimento, em que um objeto se deslocou com velocidade constante, puxado por um passador, em um trilho amagnético de 50 cm, de acordo com a figura 6.2.

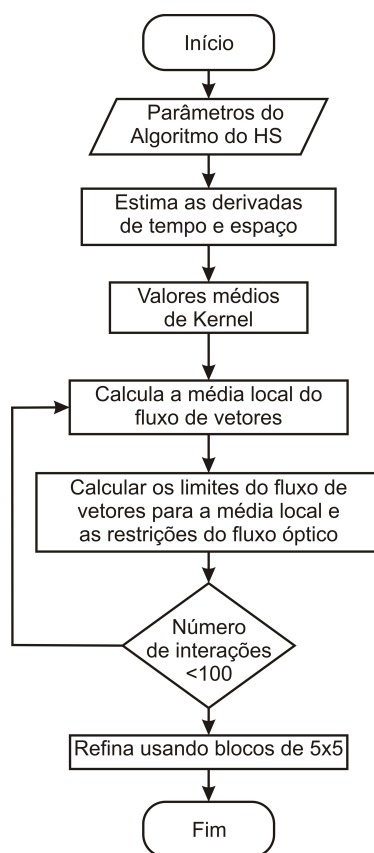


Figura 6.1: Fluxograma mostrando o funcionamento do algoritmo de Horn & Schunck.



Figura 6.2: Foto de como foi realizado o teste para validar o HS.

O pré-processamento das imagens de vídeo e BAC, neste caso são registradas em video, e aplicação do algoritmo de Horn & Schunck seguem a rotina apresentada na figura 6.3.

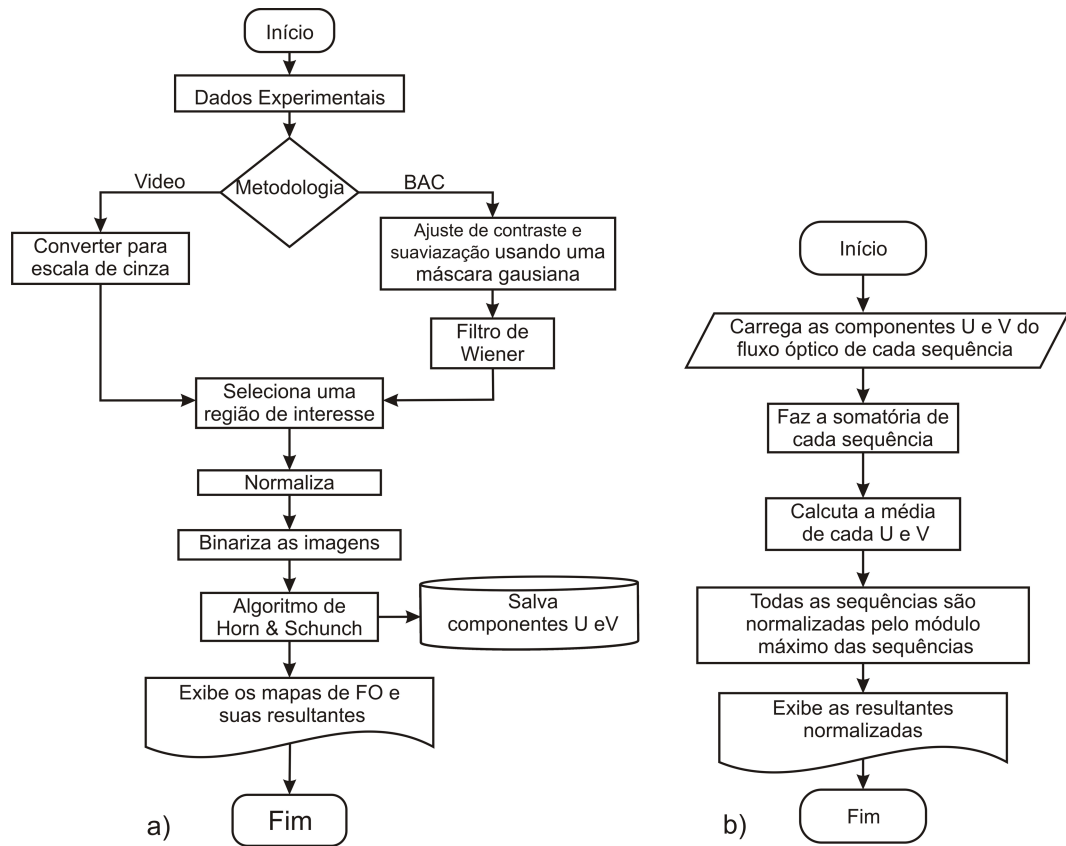


Figura 6.3: a) Pré-processamento das imagens de video e BAC e aplicação do fluxo óptico. b) Calculo das resultantes normalizadas e as exibe.

O experimento foi realizado duas vezes, com velocidades diferentes em cada. A primeira apresentou uma velocidade de 3 cm/s e na segunda uma velocidade de 19 cm/s, em ambas foram aplicado o algoritmo de Horn & Schunck, como podemos observar na figura 6.4

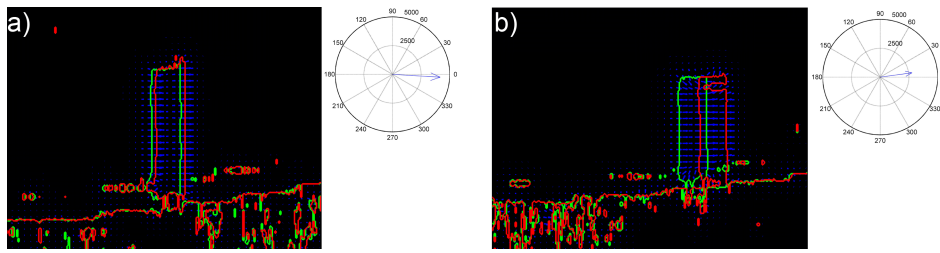


Figura 6.4: Exemplos de mapas de vetores para o primeiro teste (a) e para o segundo teste (b).

Como pode observar o fluxo óptico tanto no primeiro experimento quanto no segundo, apresentaram um resultado coerente com a realidade, ambos tem o seu movimento representado para a direita. No mapa do FO a borda verde representa a posição anterior e a vermelha a posição posterior, com base nisso podemos observar a distância entre elas de cada figura e notar que há uma diferença de velocidades. Com isso é possível validar o algoritmo de Horn & Schunck.

6.2 Avaliação da desintegração de comprimidos em vídeo

Foram avaliados cinco testes de comprimidos com diferentes compressões (10kN a 50kN). As imagens registradas em video foram sujeitas mesmo processo que é mostrado no fluxograma da figura 6.3.a. Resultando nos mapas de fluxo óptico representados nas figuras 6.5, 6.6, 6.7, 6.8 e 6.9, onde são apresentados dois instantes iniciais (primeira linha), intermediário (segunda linha) e finais da desintegração (terceira linha).

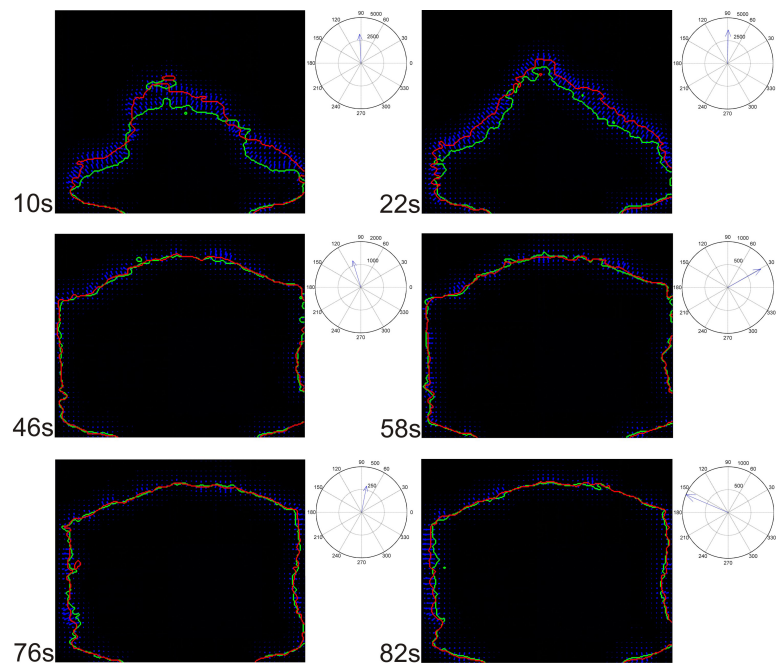


Figura 6.5: Fluxo óptico de comprimido com 10 kN de compressão, para video.

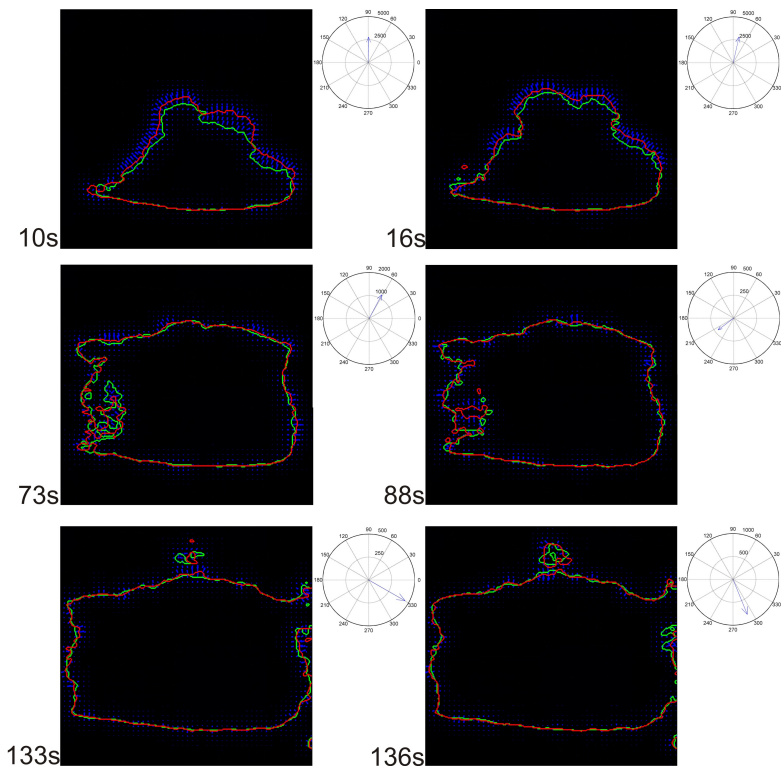


Figura 6.6: Fluxo óptico de comprimido com 20 kN de compressão, para video.

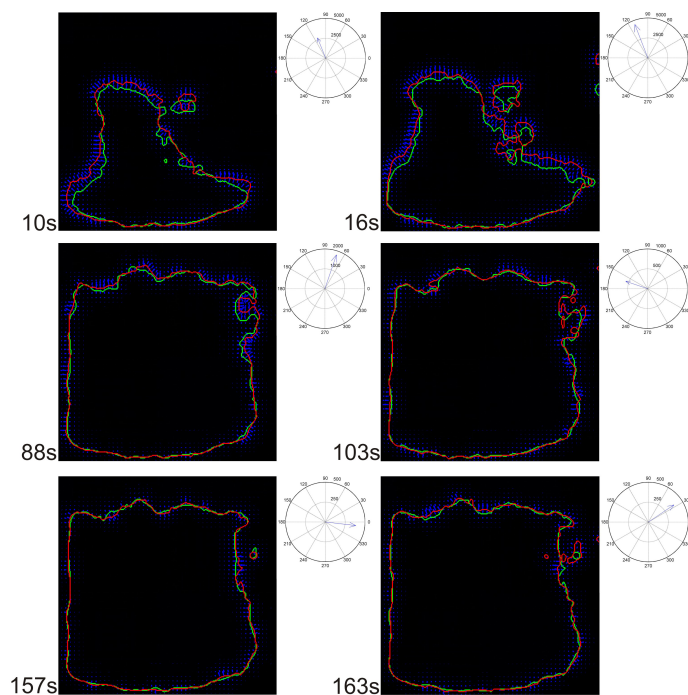


Figura 6.7: Fluxo óptico de comprimido com 30 kN de compressão, para video.

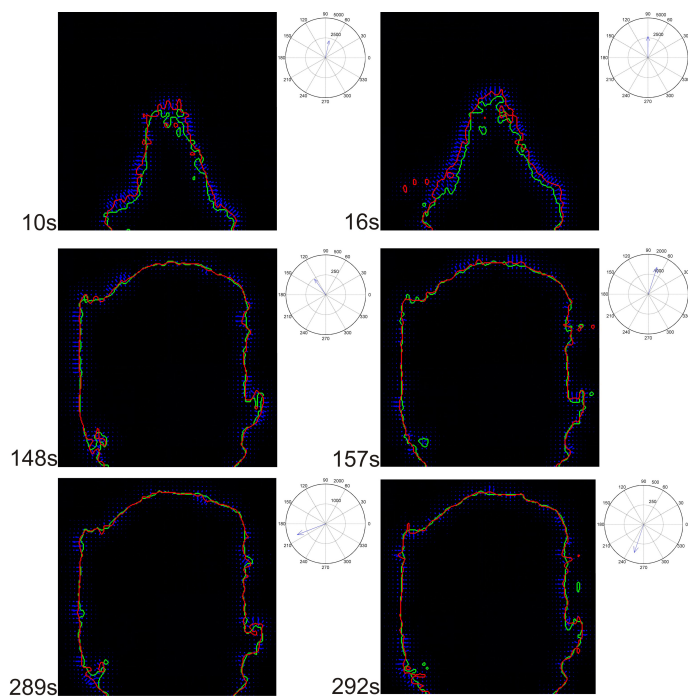


Figura 6.8: Fluxo óptico de comprimido com 40 kN de compressão, para video.

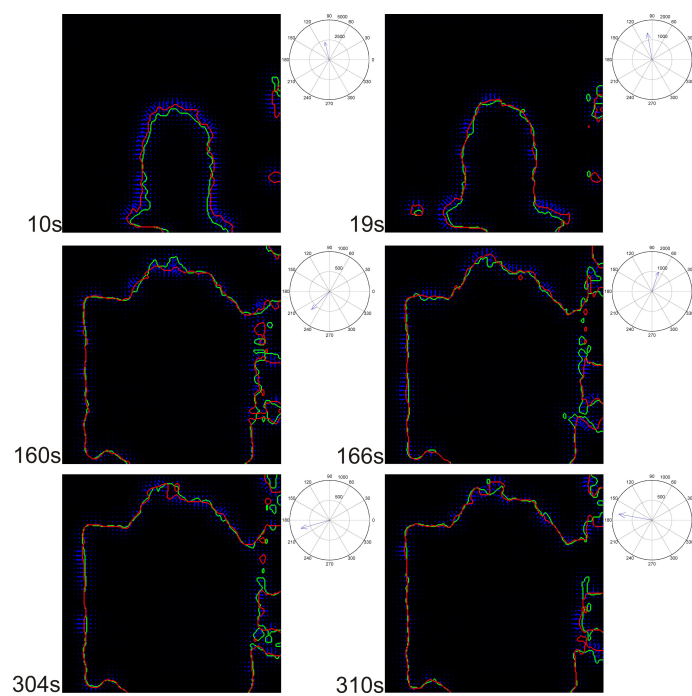


Figura 6.9: Fluxo óptico de comprimido com 50 kN de compressão, para video.

Uma outra forma de analisar os resultados obtidos foi através da soma vetorial das resultantes de cada mapa de fluxo óptico, chegando a uma resultante total do processo de desintegração, como esta representado na figura 6.10.

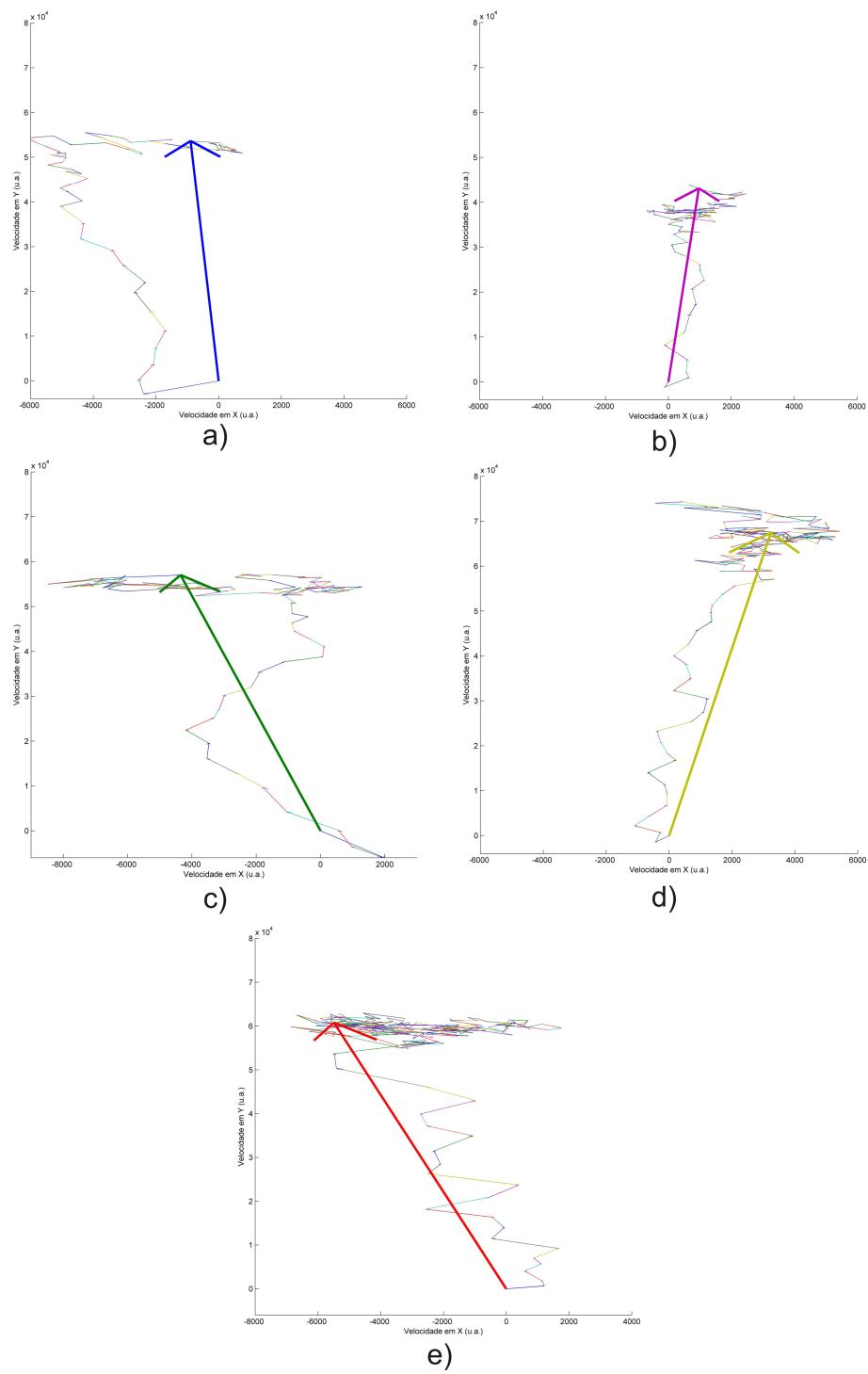


Figura 6.10: Exemplos da soma vetorial das resultantes de fluxo óptico para comprimidos de compressão de 10 kN (a), 20 kN (b), 30 kN (c), 40 kN (d) e 50 kN (e).

Na figura 6.10 também podemos observar os instantes iniciais, intermediários e finais da desintegração, mas de outro modo. Como no início a desintegração é mais rápida os vetores são maiores, indicando uma maior velocidade, enquanto no intervalo intermediário esses vetores apresentam uma menor velocidade e alguns movimentos laterais, mostrando uma desintegração com uma intensidade menor, e, por final, a última etapa quase não apresenta uma velocidade para cima, mas apresenta, na maioria, movimentos laterais, indicando movimentos de acomodação, isso ocorre quando a desintegração já se estabilizou.

6.3 Avaliação da desintegração do comprimido em imagens de BAC

Foram avaliados os sinais de imagens de BAC correspondentes aos casos apresentados anteriormente. Para tanto foram utilizados os mesmo protocolos de processamento (6.3.a), resultando nos mapas de fluxo óptico apresentado nas figuras 6.11, 6.12, 6.13, 6.14 e 6.15, onde também são representados os intervalos: iniciais, intermediário e final da desintegração.

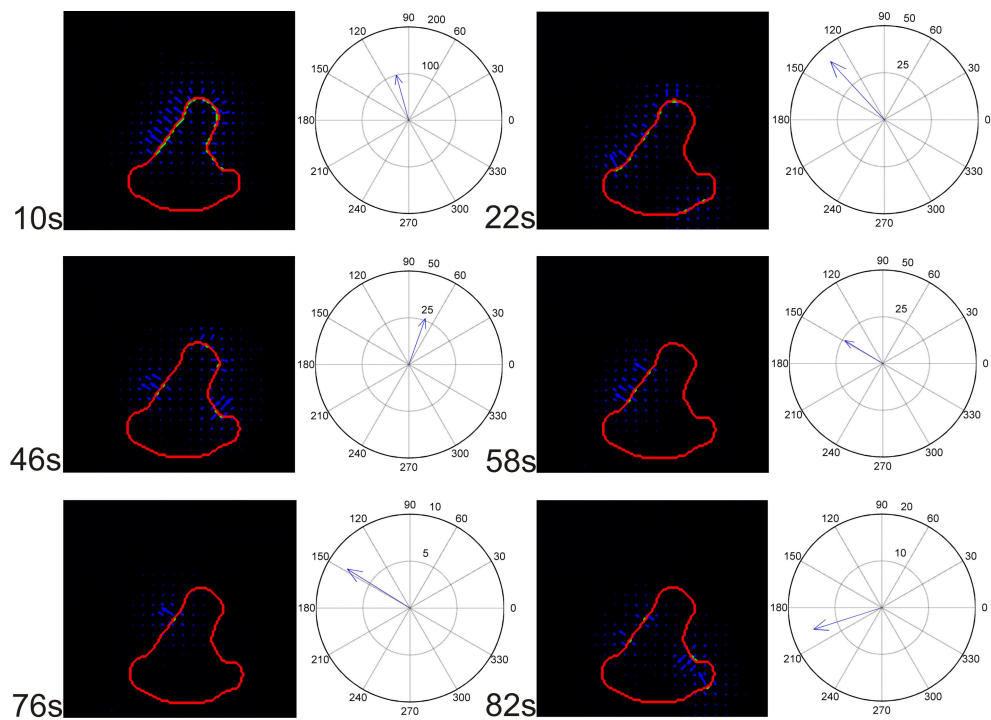


Figura 6.11: Fluxo óptico de comprimido com 10 kN de compressão, para BAC.

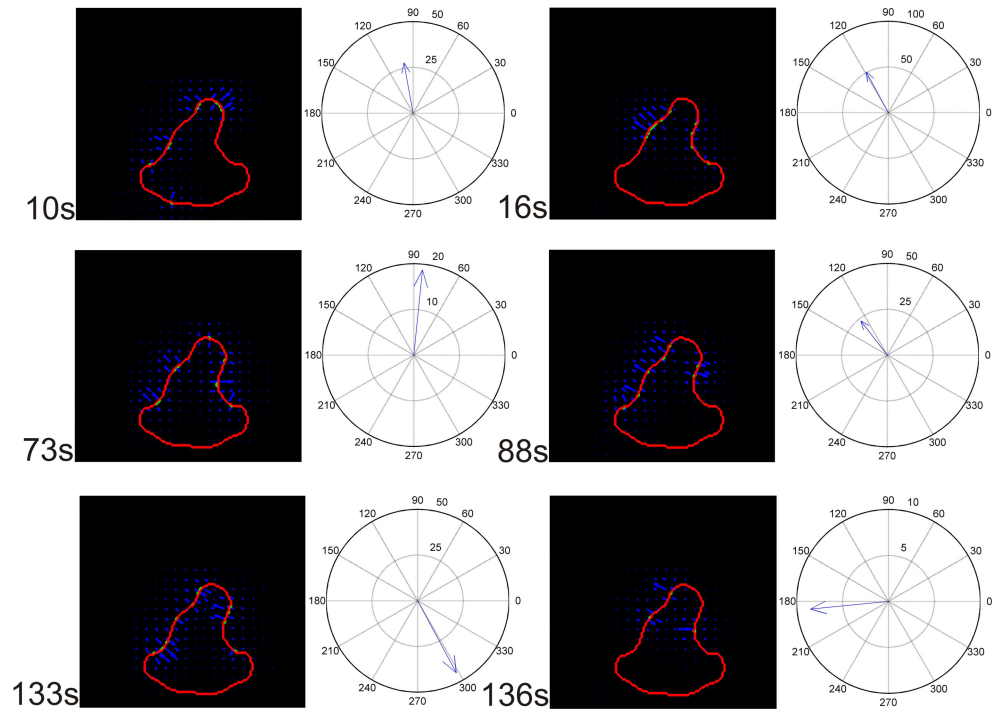


Figura 6.12: Fluxo óptico de comprimido com 20 kN de compressão, para BAC.

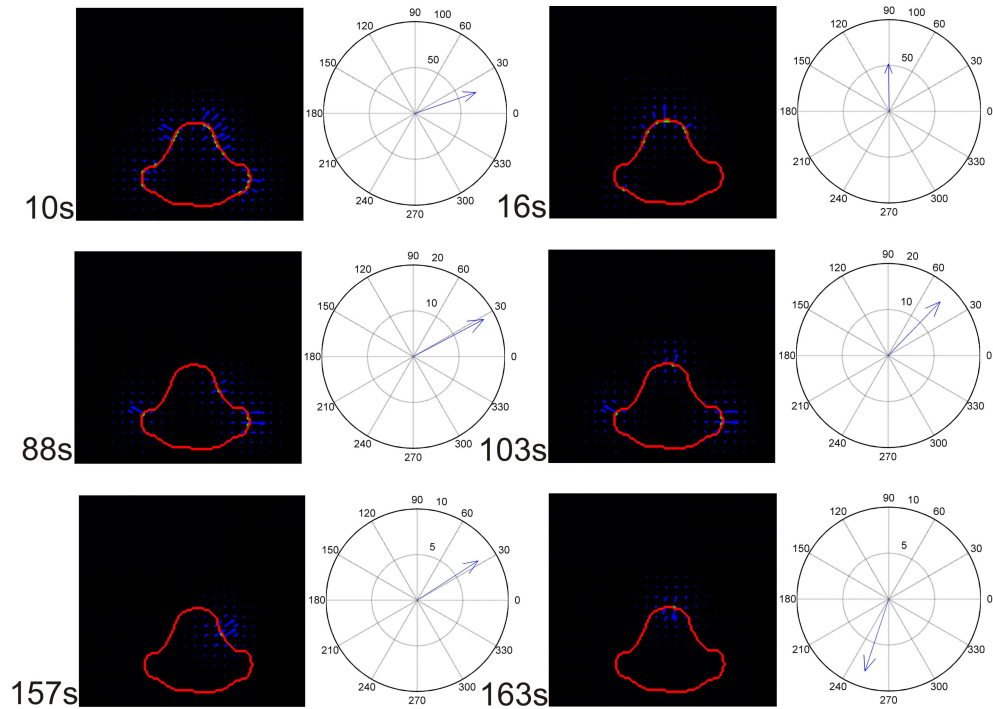


Figura 6.13: Fluxo óptico de comprimido com 30 kN de compressão, para BAC.

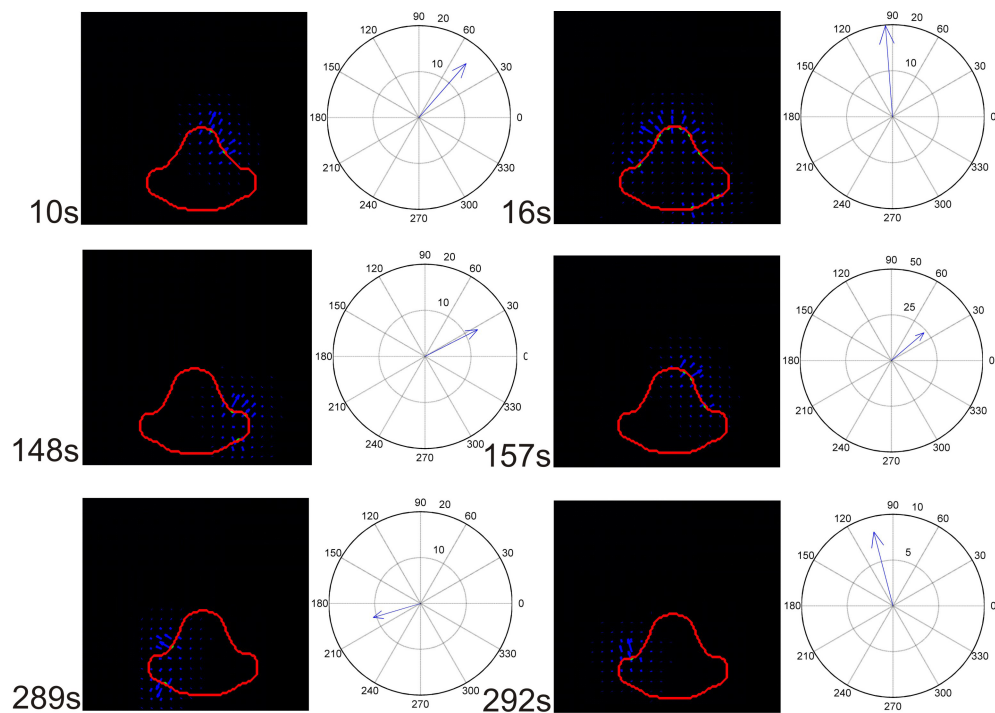


Figura 6.14: Fluxo óptico de comprimido com 40 kN de compressão, para BAC.

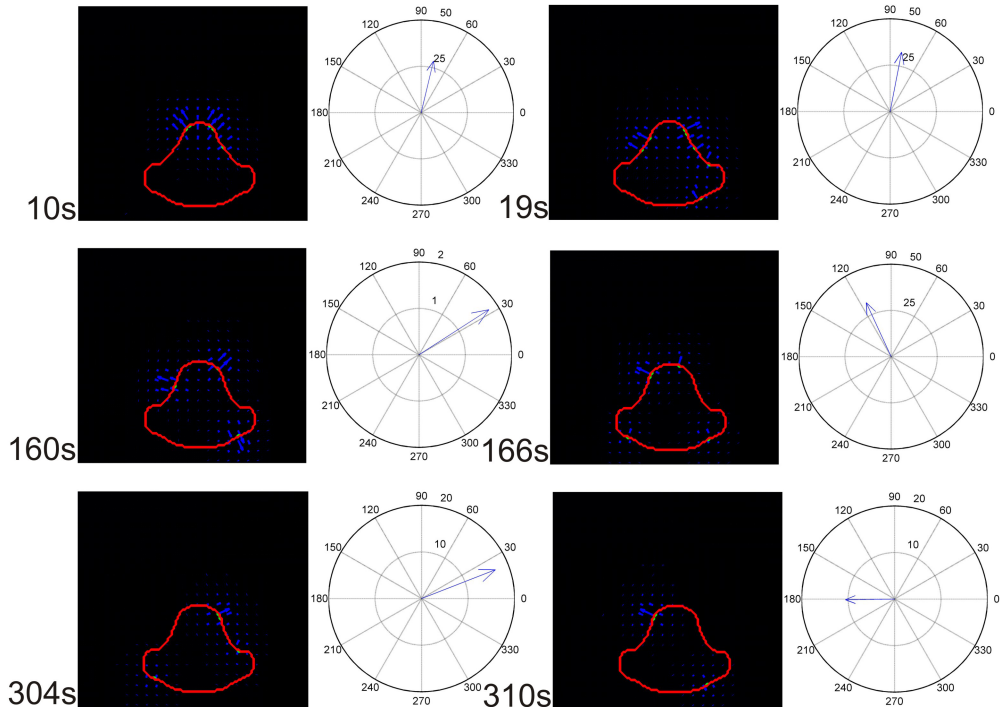


Figura 6.15: Fluxo óptico de comprimido com 50 kN de compressão, para BAC.

Uma outra representação utilizada, para analisar os dados obtidos através da BAC, foi a soma vetorial das resultantes de cada mapa de vetores, a fim de chegar a resultante do processo, como mostra a figura 6.16.

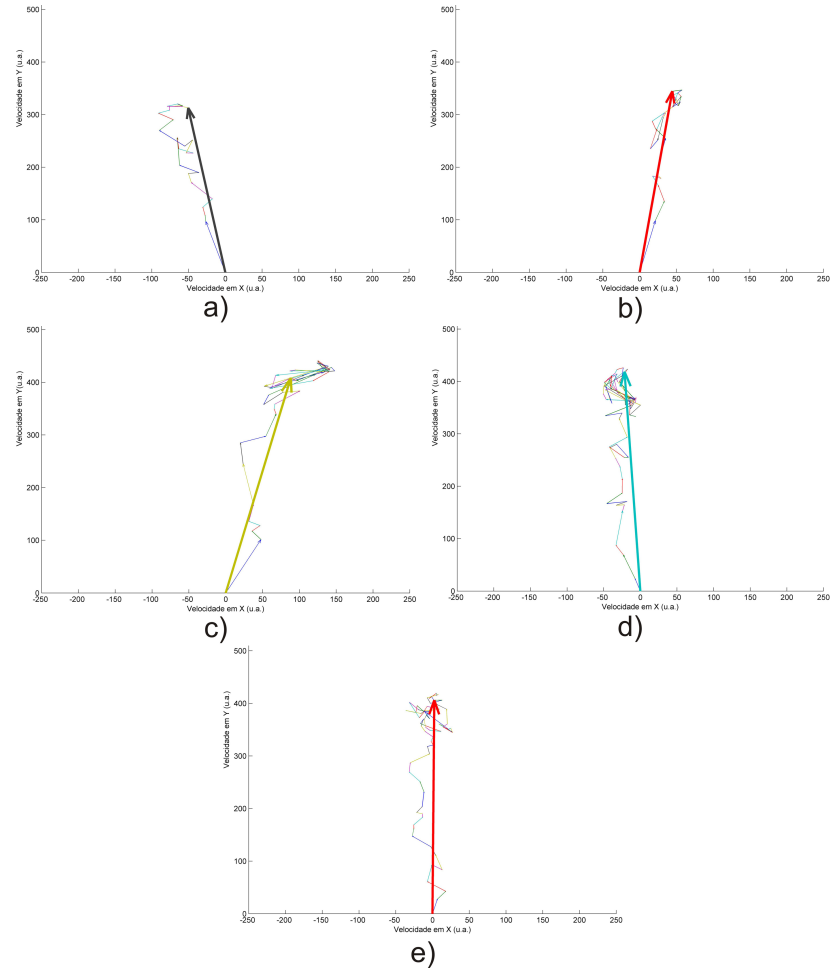


Figura 6.16: Exemplos da soma vetorial das resultantes de fluxo óptico para comprimidos de compressão de 10 kN (a), 20 kN (b), 30 kN (c), 40 kN (d) e 50 kN (e).

Na figura 6.16 apresenta do mesmo comportamento que apresentado nos dados da sequência do vídeo, mas como o sistema da BAC apresenta uma resolução menor e uma menor taxa de quadros por minuto, o número de vetores é menor, mas com isso o seu gráfico da soma vetorial fica mais coerente, com as três fases da desintegração.

6.4 Efeito da força de compressão nos resultados do fluxo óptico

Tendo avaliado com sucesso a desintegração de comprimidos de todas as compressões, o próximo passo foi comparar o efeito da força de compressão sobre o comportamento dos comprimidos a partir de estimativas de fluxo óptico, de acordo ao fluxograma da figura 6.3.b, na figura 6.10 para o video e na figura 6.16 para a BAC. Para os casos com baixa compressão (10, 20 e 30 kN) percebe-se que o início do processo tem velocidades maiores que imprime uma “direção preferencial” ao processo de desintegração. No decorrer do tempo a magnitude destes vetores diminuía e no final do processo as resultantes apresentavam-se mais “randomizadas”, o que indica o consumo de toda a energia que o desintegrante dispunha para fragmentar o comprimido. Nas prensagens mais elevadas (40 e 50 kN) os vetores resultantes de cada mapa de fluxo, utilizados para compor a resultante final do processo, além de apresentarem menor intensidade não eram orientados a uma direção específica, o que fica mais evidente no caso do comprimido produzido em 50 kN.

Repentindo o mesmo procedimento para todos os lotes de imagens de BAC e video, foram calculados os valores médios e estes foram normalizados pelo número de imagens de cada série para que pudessem ser realizadas comparações entre compressões que, dado que quanto mais lento é o processo de desintegração, mais imagens foram utilizadas para representá-lo. Os valores médios das somas vetoriais das resultantes de cada mapa de fluxo óptico foram então normalizados pelo módulo do maior vetor para que suas intensidades estivessem entre 0 e 1; os resultados são apresentados na figura 6.17 para o video e figura 6.18 para a BAC. Nota-se que a velocidade média registrada é também uma variável dependente da força de compressão e sua intensidade diminui conforme o nível de compressão aumenta.

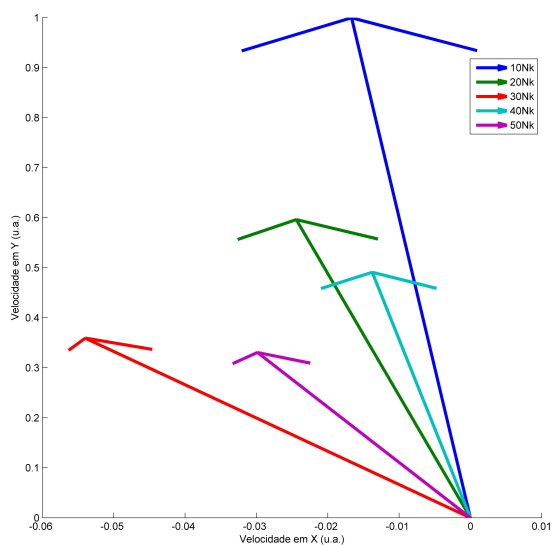


Figura 6.17: Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão para o video.

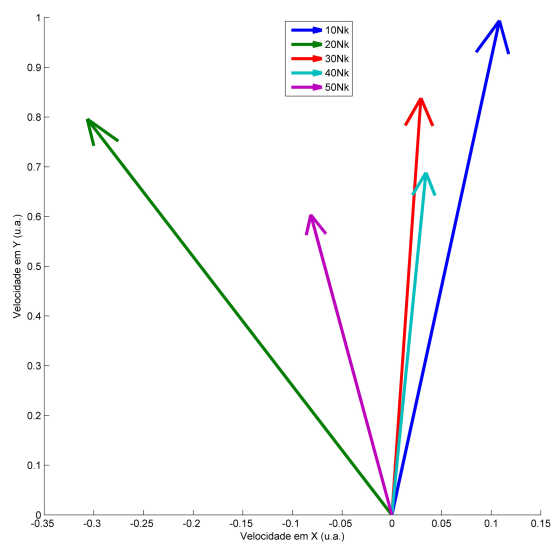


Figura 6.18: Valores médios das somas vetoriais das resultantes em cada nível de compressão para as imagens de BAC.

Capítulo 7

Conclusão

A avaliação do algoritmo de Horn & Schunck foi realizada através de experimentos com um objeto, com direção e velocidade do movimento conhecidos, e pela desintegração de comprimidos gravadas em vídeo, com isso, podemos concluir que o algoritmo de HS é uma ferramenta viável para a coleta de dados da desintegração de comprimidos.

A partir dos dados de fluxo óptico obtidos neste trabalho foi possível estabelecer um protocolo de análise da desintegração de comprimidos que vem complementar as ferramentas disponíveis até então (área da imagem, força de desintegração e absorção de água)[COR 2008]. Nessas análises foi possível determinar a resultante de todo o processo de desintegração, bem como verificar o efeito da força de compressão sobre a velocidade de desintegração da forma farmacêutica. Devidamente ajustados estes parâmetros podem ser direcionados para avaliar a cinética do processo de desintegração.

Referências Bibliográficas

- [AME 2007] AMERICO, M. F. et al. Scintigraphic validation of ac biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans. **Neurogastroenterol Motil**, v.19, n.10, p.804–811, 2007.
- [AND 77] ANDREWS, H. C.; HUNT., B. R. Digital image restoration : h. c. andrews and b. r. hunt. prentice-hall, englewood cliffs, new jersey (1977). **Pattern Recognition**, v.11, n.1, p.75, 1977.
- [ANG 2006] ANGENENT, S.; PICHON, E.; TANNENBAUM, A. Mathematical methods in medical image processing. **Bulletin of the American Mathematical Society**, v.43, p.365–396, 2006.
- [BAC 2008] BACKES, A. R. et al. Estudo preliminar da dimensão fractal de imagens magnéticas para avaliar a desintegração de comprimidos. In: IV WORKSHOP DE VISÃO COMPUTACIONAL, 2008. **Anais...** [S.l.: s.n.], 2008.
- [BAF 95] BAFFA, O. et al. Analysis and development of ac biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. **Med Biol Eng Comput**, v.33, n.3, p.353–357, 1995.
- [BAR 94] BARRON, J. L.; FLEET, D. J.; BEAUCHEMIN, S. S. Performance of optical flow techniques. **Int J Comput Vis**, v.12, p.43–77, 1994.

- [BEA 95] BEAUCHEMIN, S. S.; BARRON, J. L. The computation of optical flow. **ACM Computing Surveys**, v.27, p.433–467, 1995.
- [CHA 91] CHALMOND, B. Psf estimation for image deblurring. **CVGIP: Graph Mod Image Process**, v.53, n.4, p.364–372, 1991.
- [CHR 97] CHRISTMANN, V. et al. Simultaneous in vivo visualization and localization of solid oral dosage forms in the rat gastrointestinal tract by magnetic resonance imaging (mri). **Pharm Res**, v.14, n.8, p.1066–1072, 1997.
- [CHU 2003] CHUBACI, F. A. N. F. **Desenvolvimento de um sistema susceptométrico multi sensor para aquisição de imagens magnéticas**. 2003. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 84p.
- [COR 2003] CORA, L. A. et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current biosusceptometry. **Eur J Pharm Biopharm**, v.56, n.3, p.413–420, 2003.
- [COR 2005] CORA, L. A. et al. Ac biosusceptometry in the study of drug delivery. **Adv Drug Deliv Rev**, v.57, n.8, p.1223–1241, 2005.
- [COR 2005a] CORA, L. A. et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. **Phys Med Biol**, v.50, n.23, p.5523–5534, 2005.
- [COR 2006] CORA, L. A. et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. **Eur J Pharm Sci**, v.27, n.1, p.1–8, 2006.
- [COR 2006a] CORA, L. A. et al. Enteric coated magnetic hpmc capsules evaluated in human gastrointestinal tract by ac biosusceptometry. **Pharm Res**, v.23, n.8, p.1809–1816, 2006.

- [COR 2008] CORA, L. A. et al. Influence of compression forces on tablets disintegration by ac biosusceptometry. **Eur J Pharm Biopharm**, v.69, n.1, p.372–379, 2008.
- [COR 2009] CORREA, P. R. et al. A combined algorithm for restoration and optical flow estimation on ac biosusceptometry images to evaluate the disintegration of magnetically marked tablets in vitro. In: XXXII ENCONTRO NACIONAL DE FÍSICA DA MATERIA CONDENSADA, 2009. **Anais...** [S.l.: s.n.], 2009.
- [FEN 79] FENNEMA, C. L.; THOMPSON, W. B. Velocity determination in scenes containing several moving objects. **Comput Graph Image Process**, v.9, n.4, p.301 – 315, 1979.
- [FON 2007a] FONSECA, P. R. et al. Análise da desintegração de comprimidos por algoritmos de fluxo Óptico em seqüências de imagens de biosusceptometria ac. In: III WORKSHOP DE VISÃO COMPUTACIONAL. SÃO JOSE DO RIO PRETO - SP, 2007. **Anais...** [S.l.: s.n.], 2007. p.116–120.
- [FON 2007] FONSECA, P. R. **Otimização e quantificação de imagens biomagnéticas de biosusceptometria ac empregando filtro de wiener, segmentação e fluxo Óptico**. 2007. Trabalho de conclusão de curso (Física Médica) — Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
- [GON 2003] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E.; EDDINS, S. L. **Digital image processing using matlab**. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc., 2003.
- [GON 2001] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital image processing**. Boston, MA, USA: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., 2001.

- [GUT 2001] GUTIERREZ, M. et al. **Automatic left ventricle wall motion detection in gated-spect perfusion images**. Sandiego, CA: [s.n.], 2001. 92-99p. v.4321. Conference of Medical Imaging 2001: Physiology and Function from Multidimensional Images; Conference Date: 18 February 2001 through 20 February 2001;.
- [HOR 81] HORN, B. K. P.; SCHUNCK, B. G. Determining optical flow. **Artificial Intelligence**, , USA, v.17, p.185–203, 1981.
- [KHA 2009] KHARBAT, M. **Horn-schunck optical flow method**. disponível em: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22756> Acessado em 01/10/2009.
- [KIM 2000] KIM, D.-Y.; MYUNG, S.-J.; CAMILLERI, M. Novel testing of human gastric motor and sensory functions: rationale, methods, and potential applications in clinical practice. **Am J Gastroenterol**, v.95, n.12, p.3365–3373, 2000.
- [LIM 90] LIM, J. S. **Two-dimensional signal and image processing**. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc., 1990.
- [MIR 92] MIRANDA, J. R. et al. An ac biosusceptometer to study gastric emptying. **Med Phys**, v.19, n.2, p.445–448, 1992.
- [MIR 97] MIRANDA, J. R. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. **Phys Med Biol**, v.42, n.9, p.1791–1799, 1997.
- [MOR 2000] MOREIRA, M.; L. O. MURTA, J.; BAFFA, O. Imaging ferromagnetic tracers with an ac biosusceptometer. **Rev. Sci. Instrum.**, v.71, n.6, p.2532–2538, 2000.
- [OLI 96] OLIVEIRA, R. B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.8, n.5, p.491–495, 1996.

- [RIT 2004] RITTNER, L. **Identificação e transformação de valores aberrantes como medida de confiabilidade do método das diferenças para estimativa de fluxo óptico em seqüências de imagens**. 2004. Dissertação (Mestrado) — Fac. Engenharia Elétrica e Computação, Universidade Estadual de Campinas.
- [RUS 2002] RUSS, J. C. **Image processing handbook, fourth edition**. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Inc., 2002.
- [SCH 2002] SCHWIZER, W. et al. Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. **Gut**, v.51 Suppl 1, p.i59–i62, 2002.
- [SIN 2000] SINGH, M.; WALUCH, V. Physics and instrumentation for imaging in-vivo drug distribution. **Adv Drug Deliv Rev**, v.41, n.1, p.7–20, 2000.
- [STE 2003] STEINGOETTER, A. et al. Analysis of the meal-dependent intragastric performance of a gastric-retentive tablet assessed by magnetic resonance imaging. **Aliment Pharmacol Ther**, v.18, n.7, p.713–720, 2003.
- [WAN 99] WANG, C.; ZHANG, H.; DORAN, A. **Image restoration**. disponível em: <http://www.owlnet.rice.edu/~elec539/Projects99/BACH/proj2/wiener.html> Acessado em 08/06/2009.
- [WIL 98] WILSON, C. G. In-vivo monitoring of dosage forms. **J Pharm Pharmacol**, v.50, n.4, p.383–386, 1998.
- [WIL 97] WILSON C.G.AND MCJURY, M. et al. Imaging of oily formulations in the gastrointestinal tract. **Adv Drug Deliv Rev**, v.25, n.1, p.91–101, 1997.