

# **OTIMIZAÇÃO E APERFEIÇOAMENTO BAC PARA ESTUDOS ENVOLVENDO O TRATO GASTRINTESTINAL**

Marcelo Rodrigues Agostinho

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Área de Concentração: Farmacologia).

Botucatu, Julho de 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.

DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *SELMA MARIA DE JESUS*

Agostinho, Marcelo Rodrigues.

Otimização e aperfeiçoamento BAC para estudos envolvendo o trato gastrointestinal / Marcelo Rodrigues Agostinho. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Capes: 31302009

1. Sistema gastrointestinal - Diagnóstico. 2. Biosusceptometria de corrente alternada.

Palavras-chave: Biomagnetismo; Biosusceptometria; Imagem médica; Trato gastrointestinal.

*Aos meus pais.*

## Agradecimentos

Ao meu exemplo maior e minha origem: Olga Rodrigues Agostinho e Geraldo Rodrigues Agostinho, meus pais, que com muito amor, me apoiaram e me entenderam durante os anos despendidos na conclusão deste projeto.

Ao amigo Murilo Stelzer pelo apoio e parceria no desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos Fabiano Paixão, Uillian de Andreis, Caio Quini e Paulo Fonseca pelos conselhos muito valiosos e apoio durante todas as fases deste trabalho.

As amigas Madileine Américo e Luciana Corá pelo incansável apoio despendido desde minha iniciação científica.

Aos amigos do laboratório de biomagnetismo que tornaram meu ambiente de trabalho uma extensão de minha casa!

Faltam palavras para expressar meu agradecimento professor.

Obrigado! *Ao professor José Ricardo de Arruda Miranda.*

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), especialmente ao Instituto de Biociências de Botucatu pela oportunidade e infra-estrutura oferecidas para que eu pudesse desenvolver meus trabalhos desde a primeira iniciação científica até agora.

Às agências **FAPESP**, **CAPES**, e **CNPq** que direta ou indiretamente tomentaram minha pesquisa.

*“A sabedoria é a coisa principal; adquira, pois, a sabedoria; sim, com tudo o que possui adquira o conhecimento.”*

*(Provérbios 4:7)*

## Resumo

A utilização de técnicas não invasivas, de baixo custo e inócuas ao indivíduo proporcionam um grande desafio para o estudo do trato gastrointestinal. Métodos biomagnéticos como a BAC trazem todas essas vantagens e incluem a possibilidade de expansão para novos estudos, arranjos instrumentais e modelos biológicos. A consolidação dessa técnica nos últimos anos permitiu a ampliação dos estudos na área farmacêutica, avaliações após alterações nas condições fisiológicas e mesmo após administração de drogas, fornecendo subsídios para uma melhor interpretação dos parâmetros motores do trato gastrointestinal. As imagens de traçadores e marcadores magnéticos no trato gastrointestinal proporcionadas pela BAC foi um importante aspecto explorado, no entanto, houve a necessidade de aperfeiçoar a instrumentação para obter melhores e também novos resultados. A proposta de implementação de algumas melhorias nesta instrumentação através de implementação de novo arranjo de bobina excitadora, cancelamento de ruído respiratório e nova eletrônica de detecção permitiram que os dados *in vitro* e *in vivo* refletiram numa melhor qualidade de sinais e imagens obtidos por esta técnica. A BAC multi-sensores é uma ferramenta valiosa com vasta aplicabilidade para aplicação em tecnologia farmacêutica e em fisiologia do trato gastrointestinal.

Palavras-chave: Biosusceptometria, Biomagnetismo, Imagem médica, trato-gastrointestinal.

## Abstract

The use of non-invasive techniques, at low cost and harmless to the individual, provides a great challenge for the study of the gastrointestinal tract. Biomagnetic methods such as the BAC have all these advantages and also include the possibility of expanding to new studies, to instrumental arrangements and to biological models. The consolidation of this technique in recent years allowed the extension of studies in the pharmaceutical field, after rating changes in physiological conditions and even after drug administration, supporting a better interpretation of the motor parameters of the gastrointestinal tract. The images of tracers and magnetic markers in the gastrointestinal tract offered by the BAC was an important aspect explored. However, there was a necessity of improving the equipment in order to obtain new and better results. The proposal to implement some improvements in this equipment through implementation of the new exciter coil arrangement, the cancellation of the noise of breathing, and the new electronics of detection have allowed that the data *in vitro* and *in vivo* reflected a better quality of signals and images obtained by this technique. The BAC multi-sensors is a valuable tool with wide applicability to pharmaceutical technology and physiology of the gastrointestinal tract.

Keywords: biosusceptometry, biomagnetism, medical imaging, gastrointestinal tract.

## Lista de abreviaturas e siglas

AC	do inglês, Corrente Alternada
ACG	Atividade de contração gástrica
BAC	Biosusceptometria de Corrente Alternada
MM	Marcador magnético
TGI	Trato gastrintestinal
TM	Traçador magnético
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device

## Lista de Figuras

3.1	Materiais ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos...	20
3.2	Diagrama funcional do biosusceptômetro AC (a) e (b) diagrama esquemático mostrando o par de bobinas detectoras e excitadoras em arranjo coaxial.....	21
3.3	Configuração dos enrolamentos de um gradiômetro de 1ª ordem....	22
3.4	Susceptômetro AC: (E1 e E2) par excitador, (D1 e D2) par detector.....	23
3.5	Gráficos de sensibilidade axial (A) e Resolução espacial para bobina central (B).....	26
3.6	Teste da relação sinal/ ruído respiratório do sistema BAC com sete (verde) e treze sensores (azul).....	28
3.7	BAC treze com terceira bobina excitadora.....	29
3.8	Diagrama de blocos do sistema multiplexador.....	31
3.9	Elementos de um filtro adaptativo.....	33
3.10	Cancelamento de interferências.....	34
3.11	Interface com o usuário (diagrama de blocos do filtro adaptativo)....	35
3.12	Interface com o usuário (interpretação gráfica).....	36
4.1	Teste de condutividade do sistema BAC treze sensores.....	38
4.2	Ilustração do teste de sensibilidade axial.....	39

4.3	Teste axial com terceira bobina excitadora (A). Escala dilog (B).....	40
4.4	Desintegração <i>in vitro</i> de comprimidos.....	41
4.5	Fantoma de barras paralelas.....	41
4.6	Desintegração de comprimidos sem terceira bobina excitadora.....	42
4.7	Desintegração de comprimidos com terceira bobina excitadora.....	42
4.8	Desintegração de comprimidos sem terceira bobina excitadora (A) e com terceira bobina excitadora (B).....	43
4.9	Imagem fantoma de barras sem terceira bobina excitadora. (A) imagem original (B) imagem filtrada (C) imagem pós-processada....	43
4.10	Imagem fantoma de barras com terceira bobina excitadora. (A) imagem original (B) imagem filtrada (C) imagem pós-processada.	43
4.11	Sinais biomagnéticos do animal 1: (A) antes (original e filtrado). (B) depois da terceira bobina excitadora (original e filtrado). Espectros de potência: (C) antes da terceira bobina excitadora. (D) depois da terceira bobina excitadora.....	45
4.12	Procedimento experimental de aplicação do filtro adaptativo. (A) Humano e (B) animais.....	49
4.13	Registro mecânico das contrações gástricas com e sem filtragem adaptativa de sinais em animais obtido pela BAC e a respectiva análise em frequência (FFT) do registro observado. (A) sem filtragem adaptativa e (B) com filtragem adaptativa.....	49
4.14	Registro mecânico das contrações gástricas com e sem filtragem adaptativa de sinais em humanos obtido pela BAC e a respectiva análise em frequência (FFT) do registro observado. (A) sem filtragem adaptativa e (B) com filtragem adaptativa.....	50

## Lista de tabelas

3.1	Características dos sistemas de BAC treze e sete sensores.....	25
4.1	Teste de condutividade do sistema de treze sensores.....	37
4.2	Teste de condutividade do sistema de treze sensores com fantoma ferromagnético.....	38
4.3	Teste da relação sinal/ ruído respiratório do sistema BAC com treze sensores em pequenos animais.....	46
4.4	Comparação entre os sistemas detectores.....	47

## Sumário

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Lista de abreviaturas e siglas.....	9
Lista de Figuras.....	9
Lista de tabelas.....	10
Sumário.....	11
1. Introdução.....	13
2. Objetivos.....	17
3. Material e método.....	18
3.1 Princípios físicos da biosusceptometria AC.....	18
3.2 O biosusceptômetro AC.....	22
3.3 Levantamento do problema da sensibilidade e construção da terceira bobina excitadora.....	25
3.3.1 Implementação da terceira bobina excitadora.....	29
3.4 Desenvolvimento de um novo sistema eletrônico de detecção sem auxílio de múltiplos amplificadores lock-in, empregando-se multiplexador.....	29
3.4.1 Construção do sistema multiplexador.....	29
3.5 Construção e implementação do filtro adaptativo para cancelamento de ruído respiratório.....	31
3.5.1 Filtragem adaptativa de sinais.....	31
3.5.2 Conceitos básicos de filtragem adaptativa de sinais.....	32
3.5.3 Aplicações.....	34
3.5.4 Ferramenta para análise e projeto de um filtro adaptativo.....	34
3.5.5 Estrutura dos dados .....	35
3.5.6 Interface com o usuário.....	35
4. Resultados.....	37
4.1 Teste de condutividade de correntes parasitas.....	37
4.1.1 Procedimento experimental.....	37
4.2 Teste de sensibilidade do novo sistema BAC.....	39
4.2.1 Teste de sensibilidade axial.....	39
4.2.2 Procedimento experimental.....	39
4.3 Teste de restauração de imagens magnéticas.....	40
4.3.1 Procedimento experimental.....	41
4.4 Teste da relação sinal/ruído respiratório do sistema BAC com treze sensores em ratos.....	44
4.4.1 Procedimento experimental.....	44
4.5 Teste de sensibilidade do sistema multiplexador.....	46
4.5.1 Procedimento experimental.....	46
4.6 Teste com o filtro adaptativo.....	48
4.6.1 Procedimento experimental.....	48

5. Discussão.....	50
6. Conclusão.....	55
7. Referências Bibliográficas.....	56

## 1. Introdução

A área de biomagnetismo utiliza-se de dispositivos e materiais magnéticos para o estudo de diversas características do sistema biológico. Muitos aspectos relacionados aos diferentes sistemas biológicos já foram abordados por técnicas biomagnéticas. Mais recentemente, as técnicas biomagnéticas estão sendo aplicadas nas áreas de gastroenterologia e de farmacotécnica. Por ser o estômago e intestino órgãos elétrica e mecanicamente ativos, suas propriedades são passíveis de medidas físicas. Devido ao fato destas propriedades eletromecânicas participarem ativamente do conjunto de funções e finalidades destes órgãos, este estudo é de grande interesse médico e biológico, além de se apresentar atraente objeto de estudo com enfoque físico.

Nos últimos anos e em particular, na década de 80, pesquisas na área de biomagnetismo desenvolveram-se em um ritmo bastante acelerado e muitos trabalhos voltados para aplicações clínicas foram e estão sendo desenvolvidos.

A partir de 1994, o grupo de Biomagnetismo do Departamento de Física e Biofísica do Instituto de Biociências da UNESP – campus de Botucatu iniciou suas atividades e estruturação. Atualmente realizam-se diferentes trabalhos sempre com aplicações práticas e com enfoque dado para a motilidade gastrointestinal e farmacotécnica.

Algumas técnicas de biomagnetismo detectam o campo magnético associado à atividade elétrica [1,2,3], enquanto outras realizam medidas indiretas, por meio da ingestão de materiais com propriedades ferromagnéticas.

Com os avanços tecnológicos nas últimas décadas, detectores mais sensíveis foram desenvolvidos e propostos para avaliar diferentes parâmetros biológicos. Estes detectores empregam sistemas de medidas como o SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*) [4], Fluxgate (Magnetômetros

de Saturação de Fluxo), Magnetorresistores e Bobinas de Indução [5,6,7]. Sistemas mais sofisticados de biosusceptometria com SQUID são utilizados para determinar o acúmulo de ferro hepático [4] e recentemente, novas abordagens com magnetorresistores tem sido propostas com enfoque em farmacotécnica.

Benmair *et al* [8] foram os pioneiros em avaliar a motilidade gastrintestinal por meio da ingestão de um alimento-teste marcado com material de alta susceptibilidade magnética e um sistema excitador/detector com bobinas. O sistema utilizado nesses trabalhos consistia em uma única bobina de excitação e duas de detecção, sendo uma para medida e outra de referência. Com essa instrumentação, foram avaliados o esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito intestinal. Todavia, esse método apresentou baixa sensibilidade, pois era necessário utilizar 50 g de ferrita em pó como traçador magnético (TM).

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) utiliza bobinas de indução para registrar a variação de fluxo magnético obtida como resposta ao material magnético ingerido. A elevada susceptibilidade magnética deste material proporciona uma alta resposta quando um campo magnético alternado é aplicado no meio biológico. Os princípios físicos da BAC são completamente descritos pelo Eletromagnetismo clássico. A BAC apresenta como principais vantagens em relação aos métodos tradicionais, versatilidade, a portabilidade, a não-invasividade, a total ausência de radiação ionizante, além do relativo baixo custo de implementação.

As aplicações da BAC enfocam, principalmente, o trato gastrintestinal (TGI) e suas funções motoras, bem como sua aplicação na pesquisa farmacêutica. Neste contexto, a BAC com um único sensor mostrou acurácia ao avaliar, fisiologicamente, o esvaziamento gástrico [2] e a atividade de contração gástrica em humanos [6] e em cães [9]. Com algumas diferenças na configuração,

esse sensor também foi empregado para avaliar o tempo de trânsito esofageano e o clearance faringeano, além da obtenção de imagens de traçadores ferromagnéticos *in vitro*, introduzindo um novo conceito em imagens biológicas. Os resultados promissores obtidos nestes trabalhos consolidaram a BAC como uma nova e interessante metodologia para avaliar as funções motoras do TGI. Visando expandir as aplicações da BAC foram realizadas novas alterações nas configurações e a implementação de um sistema multisensores. Com o intuito de otimizar a técnica foi desenvolvido um novo arranjo instrumental composto por um sistema com sete sensores magnéticos (BAC multisensores) utilizados para avaliar o processo de desintegração de comprimidos magnéticos *in vitro* e no estômago humano [10]. Corá *et al* [11] 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 [12].

Este trabalho foi inovador, não apenas no que concerne à instrumentação como também na aplicação da BAC em tecnologia farmacêutica. Nesse contexto, também merece destaque a avaliação do tempo de trânsito em diferentes segmentos do TGI humano e do processo de desintegração dos comprimidos no cólon [13]. Ainda de maneira inédita, o processo de desintegração dos comprimidos foi analisado através de imagens magnéticas *in vivo* e *in vitro* [14]. Além disso, a BAC multisensores também foi utilizada em estudos que enfocaram a motilidade gastrointestinal para avaliar a resposta colônica à alimentação [15], bem como sua validação com a cintilografia, para caracterizar a distribuição intragástrica de uma refeição [16]. Recentemente, esse sistema foi associado a dois métodos convencionais em um estudo para avaliar a performance de um desintegrante em comprimidos [14]. Embora o sistema de sete

sensores tenha obtido uma razoável padronização metodológica e apresentado excelentes resultados, tornou-se necessário refinar a instrumentação para novas aplicações. No que concerne à resolução espacial, o sistema com sete sensores apresenta algumas limitações, visto que tanto para estudos fisiológicos quanto farmacotécnicos torna-se imprescindível monitorar diferentes regiões na superfície abdominal simultaneamente.

Deste modo, desenvolvemos um sistema com treze sensores que, apresentando uma maior densidade de sensores por área, foi capaz de fornecer diferentes e importantes subsídios para uma melhor interpretação dos sinais biológicos, mas também apresentando limitações quando utilizado em medidas *in vivo*, tornando-se, desta maneira, necessário implementar novas ferramentas no sistema para uma correta interpretação de sinais e imagens biomagnéticas geradas por essa técnica. Neste trabalho o contínuo aperfeiçoamento da BAC permitiu aumentar a sensibilidade, bem como inclusão de diversas ferramentas de análise e aquisição de dados, gerando uma nova configuração do sistema BAC. As aplicações que associaram a BAC às técnicas convencionais mostraram-se promissoras e, assim, novas abordagens podem ser implementadas com intuito de obter importantes informações com ênfase em tecnologia farmacêutica e na fisiologia do TGI. Em resumo, pretende-se realizar estudos e modificações na instrumentação direta das bobinas e na eletrônica de detecção do sistema BAC para viabilizar medidas *in vivo* na aquisição de sinais biomagnéticos nas diferentes estruturas do TGI.

## 2. Objetivos

- Implementar um sistema triplo de bobinas de excitação, maximizando o campo magnético sobre o traçador e minimizando interferência respiratória.
- Desenvolver um novo sistema eletrônico de detecção sem auxílio de amplificadores *lock-in*, empregando-se multiplexador.
- Desenvolver e implementar um filtro adaptativo para cancelar sinal de respiração.

### 3. Material e método

#### 3.1 Princípios Físicos da Biosusceptometria AC

A susceptibilidade magnética ( $\chi$ ) é uma das grandezas físicas mais importantes dos materiais que se pode medir experimentalmente. Uma das maneiras utilizadas para se medir a susceptibilidade magnética é através da técnica de corrente alternada (AC). Uma das vantagens desta técnica é que, para materiais não lineares, podemos obter a resposta em frequência para uma dada intensidade de campo magnético.

Esta técnica é baseada na aplicação de um campo magnético alternado sobre um determinado material e registrar sua resposta. No intuito de descrever sucintamente as bases teóricas da resposta ao campo magnético aplicado sobre um material, torna-se necessário discutir alguns conceitos básicos. Ao aplicarmos um campo magnético externo, de intensidade ( $H$ ) a um material, este adquire uma magnetização de intensidade ( $M$ ) dada pela equação:

$$\vec{M} = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta V} \sum_i \vec{m}(\vec{r}_i) \quad (3.1)$$

Sendo  $\vec{m}(\vec{r})$  é o momento de dipolo magnético da partícula ( $i$ ) em um elemento de volume ( $\Delta V$ ) situada na posição ( $\vec{r}_i$ ). A resposta do material a aplicação do campo magnético externo ( $H$ ) é dado pelo vetor indução magnética ( $\vec{B}$ ). Os vetores indução magnética ( $\vec{B}$ ) e intensidade de campo magnético ( $\vec{H}$ ) podem ser relacionados pela equação (3.2) escrita no sistema internacional dado por:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad 3.2$$

Sendo ( $\mu_0$ ) a permeabilidade magnética no vácuo [17]. Entretanto, as relações de ( $\vec{B}$ ) e ( $\vec{M}$ ) com ( $\vec{H}$ ) são dadas pela equação 3.3 e 3.4 [18]:

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad 3.3$$

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad 3.4$$

Onde  $(\mu)$  é a permeabilidade magnética e  $(\chi)$  é a susceptibilidade magnética do material, características próprias de cada material magnético. Para materiais com resposta à intensidade de campo magnético  $(H)$  linear, temos que  $(\chi)$  é independente de  $(H)$ , mas para materiais onde a resposta a  $(H)$  é não linear, dizemos que  $(\chi)$  depende de  $(H)$  [17].

Se combinarmos a equação (3.2) com as equações (3.3) e (3.4) temos:

$$\mu = \mu_0(1 + \chi) \quad 3.5$$

Quando considerando os efeitos da não linearidade de certos materiais,  $(\mu)$  e  $(\chi)$  devem ser definidos como funções de  $(H)$ , sendo assim utilizamos a permeabilidade e a susceptibilidade diferenciais definidas como [18]:

$$\mu = \mu(H) = \frac{\partial B}{\partial H} \quad 3.6$$

$$\chi = \chi(H) = \frac{\partial M}{\partial H} \quad 3.7$$

A resposta de um material magnético quanto à aplicação de um campo externo  $(H)$ , pode ser classificada pelas suas fases magnéticas. Os principais tipos de fases magnéticas são: Diamagnetismo, o Paramagnetismo e o Ferromagnetismo [17].

O Diamagnetismo é o tipo mais fraco de resposta magnética, apresentando susceptibilidade magnética negativa, tendo o efeito de diminuir o módulo do campo externo no interior do material. Mas se  $(\chi)$  for positivo e com valor inferior a 1, o material será Paramagnético e o módulo do campo externo será pouco aumentado na presença desses materiais. Já o Ferromagnetismo apresenta a mais intensa resposta magnética, tendo a susceptibilidade magnética  $(\chi)$  positiva e maior que 1.

Para o caso de materiais ferromagnéticos a permeabilidade magnética

( $\mu$ ) é definida como: 
$$\mu = \frac{d\vec{B}}{d\vec{H}} \quad 3.8$$

Sendo dependente do campo aplicado, com uma não linearidade, e ainda não obedecendo à equação 3.3.

A alta magnetização deste material está relacionada ao fato deles possuírem momentos de dipolo magnético intrínsecos altamente interagentes alinhando-se paralelamente entre si.

Fazendo uma análise microscópica, podemos classificar os materiais ferromagnéticos em três classes [19]: ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos (ferritas). Esta classificação é possível devido à teoria do ferromagnetismo de Heisenberg [19]. Esta teoria diz que existem três possibilidades de estado de energia para o sentido dos momentos de dipolo magnético atômicos, como evidencia a figura 3.1.

Um material ferromagnético apresenta uma estrutura ordenada de momentos de dipolo magnético todos paralelos (figura 3.1-a). Para materiais antiferromagnéticos os momentos de dipolo magnético estão antiparalelos uns aos outros possuindo momento magnético total nulo (figura 3.1-b). Já os materiais ferrimagnéticos ou as ferritas apresentam uma alternância em seus momentos de dipolo magnético tendo “spin para cima” e “spin para baixo”, com um momento magnético total não nulo [19] (figura 3.1-c).

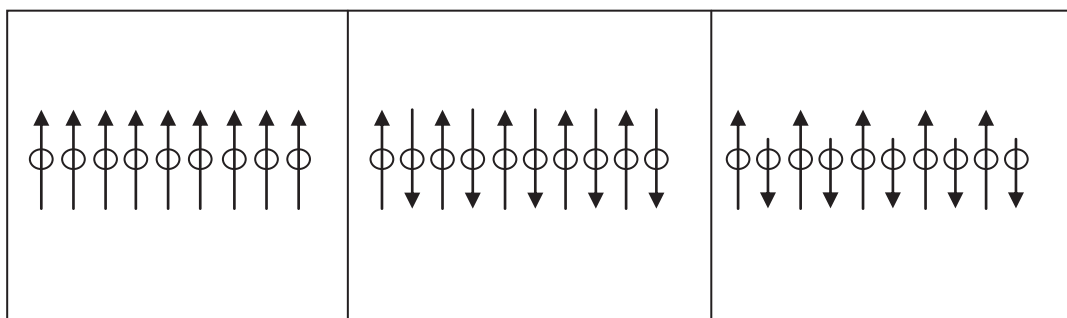


Figura 3.1 a) Ferromagnetismo b) Antiferromagnetismo c) Ferrimagnetismo

As ferritas são basicamente compostos de óxido de ferro. Estes materiais possuem alta permeabilidade magnética e ainda possuem baixa condutividade elétrica, motivos pelos quais são muito utilizadas em técnicas biomagnéticas [20].

### 3.2 O Biosusceptômetro AC

As bobinas de indução são sensores magnéticos que utilizam como princípio de funcionamento a Lei da Indução de Faraday [17]. Essas bobinas podem possuir várias configurações no que diz respeito à conexão elétrica entre seus enrolamentos [21], visando redução de ruído e maior sensibilidade. O sensor magnético possui dois pares de bobinas em um arranjo coaxial, sendo cada par composto por uma bobina de excitação (externa) e outra para a detecção dos sinais (internas), arranjadas na configuração gradiométrica de primeira ordem, e separadas por uma distância fixa, denominada linha de base (Figura 3.2).

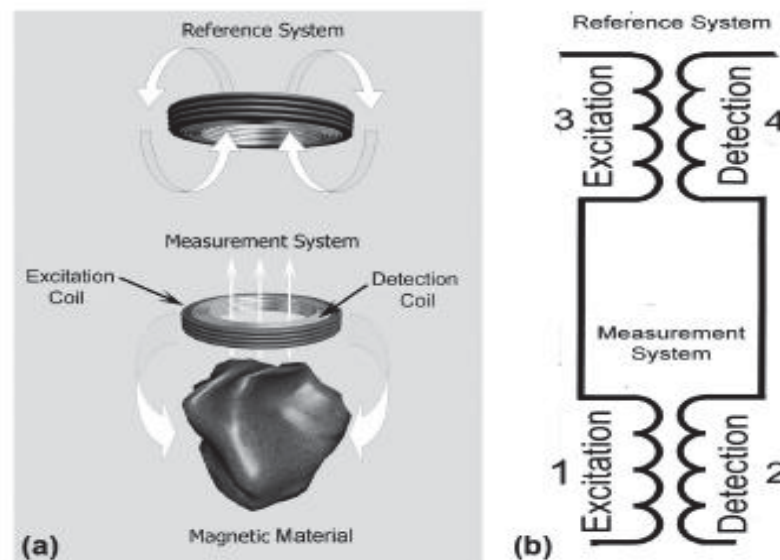


Figura 3.2: (a) Diagrama funcional do biosusceptômetro AC. (b) Diagrama esquemático mostrando o par de bobinas detectoras e excitadoras em arranjo coaxial.

Um gradiômetro de 1ª ordem é obtido ao ligarmos dois magnetômetro idênticos e coaxiais em série-oposição (sentido de enrolamento contrário), o qual é mostrado na figura 3.3. A distancia (d) entre as bobinas é designada como linha de base. A saída de um gradiômetro é dada pela subtração dos sinais provenientes do magnetômetro superior e do magnetômetro inferior (figura 3.3), sendo algebricamente descrito pela equação 3.9.

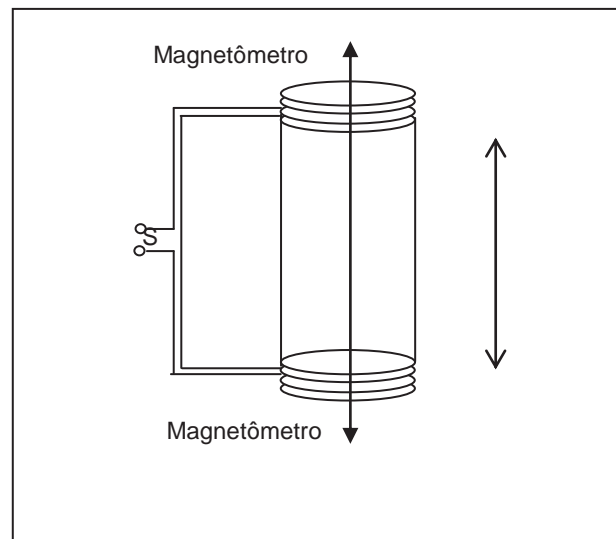


Figura 3.3 Configuração dos enrolamentos de um gradiômetro de 1ª ordem

$$S_{out} = S_{MS} - S_{MI}$$

$$S_{out} = (S_{amostra} + S_{Ruido\ Ambiental}) - (S_{Ruido\ Ambiental}) \quad 3.9$$

$$S_{out} = S_{amostra}^*$$

Sendo :  $S_{MS}$  (Sinal Magnetômetro Superior) e  $S_{MI}$  (Sinal Magnetômetro Inferior)

\* Considerando uma amostra posicionada sobre o magnetômetro superior

A partir da análise do resultado da equação 3.9 podemos notar que ocorre um cancelamento do ruído ambiental pelo sistema gradiométrico, atuando este como um filtro, pois elimina o ruído ambiental.

Em um Susceptômetro AC existem dois pares de bobinas, os pares detectores (D1 e D2) na configuração gradiométrica de 1ª ordem, e o par excitador (E1 e E2). Coaxialmente e concentricamente ao par detector se encontram

o par excitador (figura 3.4), aonde seus enrolamentos conduzem uma corrente elétrica alternada ( $i(t)$ ) dada pela equação 3.10.

$$i(t) = i_o \text{sen}(2 \pi f) t \quad 3.10$$

Onde ( $f$ ) é a frequência com que se excita a amostra, chamada de frequência de excitação. Esta corrente é responsável pela criação do campo magnético excitador, e, por conseguinte, pela magnetização da amostra.

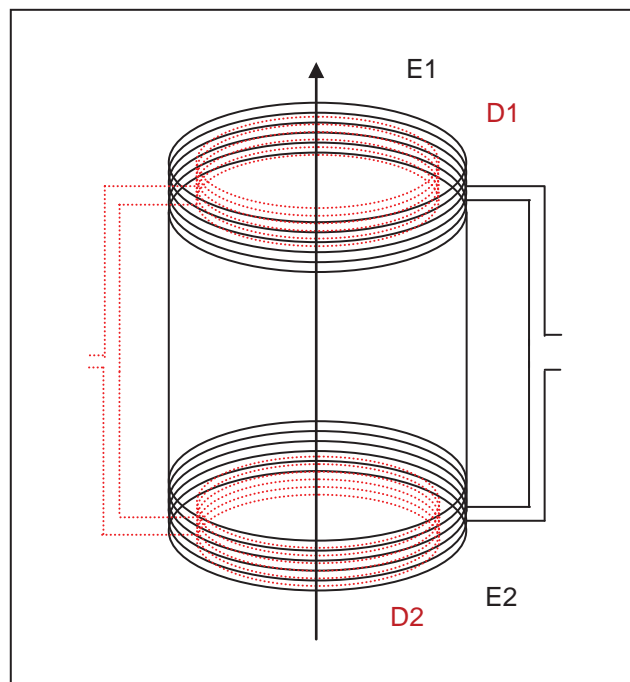


Figura 3.4 Susceptômetro AC: (E1 e E2) par excitador, (D1 e D2) par detector.

Cada par de bobinas (excitação/detecção) pode ser considerado como um transformador simples de fluxo magnético, que permite a transferência de energia eletromagnética devido ao campo magnético gerado pela bobina de excitação sobre a bobina de detecção [22].

Como o biosusceptômetro AC apresenta dois pares de bobinas, este dispositivo trabalha como um transformador de duplo feixe magnético com núcleo de ar, onde o par (excitação/detecção) localizado mais distante do material magnético (ferrita -  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ) atua como referência.

As bobinas excitadoras induzem fluxos magnéticos iguais nas bobinas detectoras. Assim, quando não houver material magnético nas proximidades do sistema de medida, o sinal de saída será muito baixo. Quando uma corrente alternada com frequência  $\omega$  é aplicada às bobinas excitadoras, a voltagem de saída ( $V_d$ ) das bobinas detectoras pode ser escrita segundo a equação 3.11:

$$V_d = (\Delta M) \frac{dI_e}{dt} + RI \quad (3.11)$$

em que,  $\Delta M = M_{12} - M_{34}$  é a diferença da indutância mútua entre os pares de bobinas;

$R$  é a resistência elétrica nas bobinas detectoras;

$I_e$  é a corrente fornecida para as bobinas excitadoras.

$I$  é a corrente gerada pelo amplificador.

Assim, com a aproximação de qualquer material magnético, ocorrerá um desbalanceamento na voltagem de saída ( $V_d$ ), devido à diferença de fluxo concatenado sobre cada bobina detectora. De acordo com a lei da indução de Faraday, a variação temporal do fluxo magnético ( $\Delta\Phi$ ) é detectada como uma força eletromotriz ( $\varepsilon$ ), segundo a equação 3.12:

$$\varepsilon = -\frac{d\Delta\Phi}{dt} = M' \frac{dI_e}{dt} \quad (3.12)$$

em que,

$M'$  é a indutância entre o material magnético e a bobina detectora.

### 3.3 Levantamento do problema da sensibilidade e construção da terceira bobina excitadora

Após a construção e implementação do sistema de treze sensores observamos um excelente desempenho frente ao antigo sistema de sete sensores em vários testes com fantoma ferromagnético (comprimido: de 1,0 g de material ferromagnético: Ferrita -  $MnFe_2O_4$  - com permeabilidade magnética relativa máxima de 5000), tais como: sensibilidade e resolução espacial. A tabela 3.1 mostra as características de construção cada sistema.

Tabela 3.1: Características dos sistemas de BAC treze e sete sensores

Parâmetros		Treze sensores	Sete sensores
Bobinas de excitação	diâmetro	25 cm	14 cm
	n.º voltas	210	400
Bobinas de detecção	diâmetro	1.4 cm	3 cm
	n.º de voltas	2700	1240
Linha de base		18 cm	15 cm

A figura 3.5 ilustra as medidas de sensibilidade axial para a função trabalho (tensão aplicada otimizada para cada sistema – máximo de amplificação sem deformação do sinal de entrada) para a bobina central. Observa-se que a sensibilidade teve um aumento de 70% (frente ao sistema de sete sensores) para distâncias de até 1 cm entre o marcador magnético (MM) e a bobina central. Já para distâncias de interesse biológico, ou seja, acima de 3 cm, observou-se um aumento de sensibilidade da ordem de 20%. Quando estes dados são representados em escala dílog, os valores dos coeficientes lineares dos pontos contidos no intervalo de 0 a 1 cm para os sistemas de treze e sete são, respectivamente, de -0,851 e -0,693. Para distâncias acima de 3 cm esses coeficientes angular são de -2,555 e -2,383. Isto mostra que o sistema de treze

apresenta uma dependência maior frente a distância, principalmente devido à área menor da bobina detectora.

As bobinas detectoras do sistema de treze sensores apresentam uma área menor, que possibilitou uma resolução espacial melhor frente ao sistema de sete sensores (2,1 cm e 2,9 cm, respectivamente). A possível perda de sensibilidade devida diminuição na área foi compensada pelo aumento no número de espiras e corrente de excitação (campo de excitação – otimizada pela impedância através dos valores de resistência e indutância). Esta otimização gerou um sistema com maior sensibilidade e resolução espacial.

Por outro lado, a não-linearidade frente à distância axial no ganho dos dois sistemas é devido ao perfil do campo de excitação e da bobina detectora para um MM que, longe do sensor se comporta como uma fonte dipolar (excitado com  $r^{-3}$  e respondendo com  $r^{-3}$  dando uma dependência de  $r^{-6}$ ), porém, perto do sensor o comportamento não é dipolar (figura 3.5).

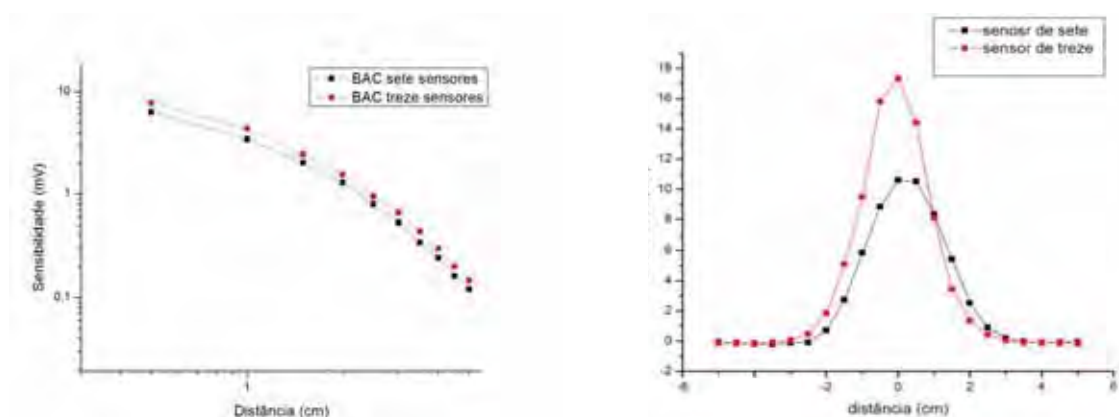


Figura 3.5: (A) Sensibilidade axial. (B) Resolução espacial para bobina central.

Com os resultados *in vitro* bastante satisfatórios, esperava-se que essas melhorias na instrumentação gerassem uma melhor qualidade para medidas *in vivo* e os futuros sinais e imagens geradas empregando esse sistema apresentassem melhor qualidade. Porém esse fato não ocorreu quando foram realiza-

das medidas *in vivo*. Um experimento simulando a respiração foi realizado acoplado o sensor sobre a pele (mão) e movimentando-a na faixa da frequência da respiração humana. Após algum tempo um MM foi introduzido na extremidade oposta (sensor – mão - MM) para avaliar o aumento no nível DC provocado pela ferrita. Observa-se na figura 3.6 que o sistema de sete sensores (verde) tem uma melhor relação sinal/ruído, quando comparado com o sistema de treze (azul), pois houve uma variação bem definida (mensurável) do nível DC quando o sistema detectou a presença do fantoma (sinal) e manteve o mesmo padrão do sinal da respiração (ruído), fato que não ocorreu para o sistema de treze, onde houve uma região de sobreposição de sinal do fantoma com o da respiração, não sendo possível mensurar e diferenciar com precisão os sinais destes dois parâmetros, implicando numa baixa relação sinal/ruído no sistema de treze sensores.

Isto ocorre porque para distâncias de interesse biológico, ou seja, acima de 3 cm (distância do órgão ao sensor), como vimos na figura 3.5 e observou-se que a função de transferência dos sistemas é praticamente a mesma, porém para o sistema de treze houve uma amplificação apenas da respiração (ruído) e perda do sinal do fantoma (sinal) na região de sobreposição (figura 3.6), implicando numa amplitude muito semelhante para esses dois sinais. Diante deste fato, a aquisição de sinais em humanos tornou-se impraticável neste sistema. Teste *in vivo*, com a ingestão de comprimido magneticamente marcado comprova este experimento. O sistema de treze não é capaz de realizar com precisão a detecção de um MM no estômago em um voluntário, empregando os mesmos procedimentos realizados com sucesso pelo sistema de sete, conforme descrito por Corá *et al* [11,12]. Desta forma, apesar de obtermos um sistema com maior sensibilidade e resolução espacial, nas medidas *in vivo* o ruído

respiratório proveniente de corrente parasitárias no tecido biológico (condutor) prejudica a utilização desta instrumentação. Este fato surge devido a um aumento no campo de excitação próximo do sensor, que favorece o efeito condutivo, frente ao indutivo (devido ao material magnético) que se encontra a distâncias maiores. Desta forma, somando-se o fato de o sistema de treze possui um maior número de espiras na bobina detectora, o ruído respiratório foi mais amplificado do que o sinal magnético, pois a fonte de ruído esta mais próxima que a fonte de sinal, provocando uma diminuição da relação sinal/ruído.

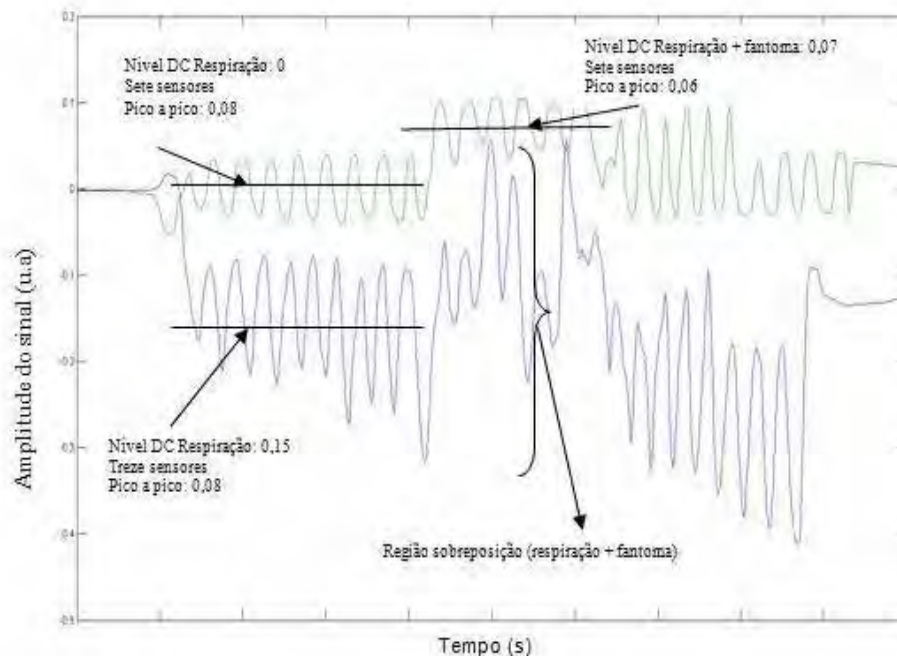


Figura 3.6: Teste da relação sinal/ ruído respiratório do sistema BAC com sete (verde) e treze sensores (azul).

Uma solução para esta questão é a implementação de uma terceira bobina de detecção, excitando a amostra (ou voluntário) por trás pode proporcionar um aumento no sinal sem grande aumento na respiração e não afetando o balanceamento do sistema gradiométrico, sendo essa a primeira solução adotada para minimizar esses problemas.

### 3.3.1 Implementação da terceira bobina excitadora

A terceira bobina excitadora foi construída com os mesmos parâmetros com as do sistema, ou seja: 12,5 cm de raio médio e 210 espiras enroladas com fio AWG 18. Esta configuração gera um campo magnético na região central de 30 G (rms), para uma voltagem máxima de trabalho com excitação de 20 V (rms). A figura 3.7 ilustra a nova configuração do sistema com a inclusão da terceira bobina excitadora.

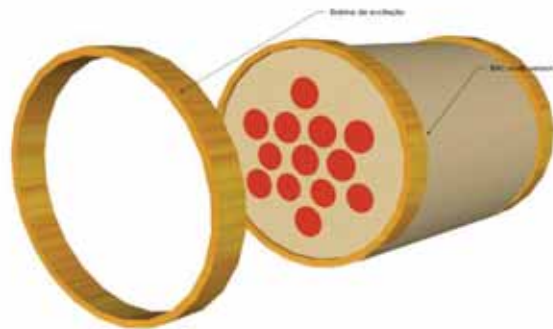


Figura 3.7: BAC treze com terceira bobina excitadora.

Diversos testes de bancada foram realizados com e sem a presença da terceira bobina de excitação para avaliarmos o comportamento do sistema nessa nova configuração.

### 3.4. Desenvolvimento de um novo sistema eletrônico de detecção sem auxílio de múltiplos amplificadores lock-in, empregando-se multiplexador.

#### 3.4.1 Construção do sistema Multiplexador

Para registrar mais de um sensor ao mesmo tempo existem duas possibilidades: a construção de vários conjuntos de sensores e registrador para ca-

da um ou a utilização de técnicas de multiplexação. Embora possa ser considerado como mais eficiente a replicação do sistema sensor utilizando-se um lock-in para cada canal sensor, existe o fator custo, o qual é bastante significativo. Desde modo o sistema multiplexador por divisão de tempo – TDM (Time Division Multiplex) permite a utilização de um único amplificador lock-in e utilizando-se os parâmetros corretos, fazer o registro com a qualidade necessária com um custo de implementação bem menor. Quando existe a necessidade de leitura de mais de um sensor no sistema, é inevitável a utilização de técnicas de multiplexação, tendo em vista a diminuição do custo do sistema de leitura, como também conferir portabilidade do sistema de BAC. Utilizamos a técnica de multiplexação temporal (TDM) [23], método que reúne vários canais em um único canal, dado pela associação de cada canal a um intervalo de tempo diferente para transmissão de um grupo de bits. A figura 3.8 ilustra um diagrama de bloco do circuito eletrônico construído e avaliado nesta etapa do trabalho. O sistema foi confeccionado acoplando o sistema gradiométrico a um amplificador operacional de ganho 1 de alta impedância e terra comum a todos os sensores. A entrada de cada sinal gradiométrico passa por este amplificador o qual está conectado a um ponto do multiplexador. O multiplexador é de oito entradas e uma saída. Assim, foram usados dois multiplexadores, que são controlados por um micro controlador acoplado a um PC. Empregou-se 4 conectores para termos 4 bits, fornecendo um total de 16 canais controlados (usou-se 13 sensores). Cada saída do multiplexador passa novamente por um amplificador de ganho 1 que por sua vez é amostrado em outro amplificador, o qual é acoplado ao lock-in (ou em um sistema do tipo *true rms* a ser empregado futuramente). Este sistema possui um baixo custo operacional (não ultrapassa R\$ 500,00 de componentes eletrônicos) e alta portabilidade.

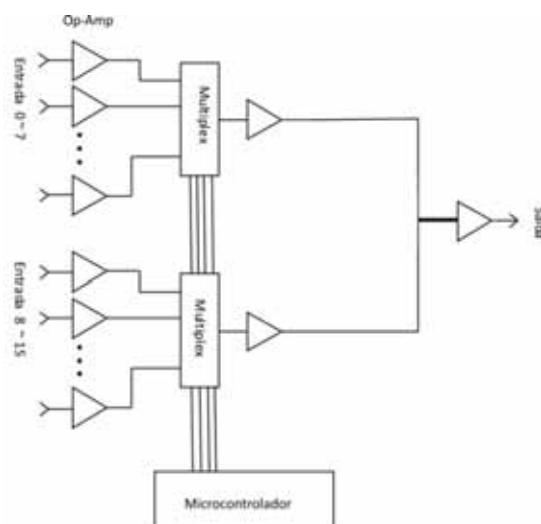


Figura 3.8: Diagrama de blocos do sistema multiplexador.

### 3.5 Construção e implementação do filtro adaptativo para cancelamento do ruído respiratório

#### 3.5.1 Filtragem adaptativa de sinais

O registro de sinais biomagnéticos é de grande importância na área médica, mas durante a aquisição destes sinais eles encontram-se invariavelmente associados a um grande número de interferências das mais diversas origens. Uma das possíveis técnicas de eliminação ou diminuição destas interferências são os filtros adaptativos. Os filtros adaptativos são ferramentas úteis na área de processamento de sinais, principalmente em aplicações de tempo real onde pouca ou nenhuma informação dos sinais envolvidos é conhecida *a priori* [24]. São largamente empregados principalmente quando se deseja cancelar sinais que mudam de morfologia e frequência durante a aquisição e possuam um sinal de referência para o cancelamento [25, 26, 27]. A característica de mudança da resposta automática no intuito de melhorar o desempenho é uma de suas principais vantagens. Suas áreas de aplicação abrangem desde cancelamento de eco e processamento de sinais em radar ao controle de sistemas eletrônicos

e/ou de potência [28]. Em especial, na área biomédica, diversas aplicações podem ser encontradas [29]. Nesta etapa do projeto, sinais do fantoma (simulador) serão registrados pela BAC e por meio de um registrador de respiração fixado por uma cinta piezoelétrica (faixa de esforço respiratório). O sinal da respiração será empregado como referência para cancelar este evento no sinal composto.

Esta parte do trabalho se propõe a implementar um sistema computado-rizado de auxílio ao projeto e análise de filtros adaptativos aplicados sinais adquiridos pela técnica de biosusceptometria de corrente alternada (BAC). Este sistema foi implementado para o sistema operacional Labview da National Instruments<sup>®</sup>, o qual já é utilizado para aquisição de sinais de BAC, caracterizando-se por ser uma interface de fácil interação com o usuário e permitindo uma maior agilidade ao projetista devido ao uso de toolkits de filtragem adaptativa de sinais.

### 3.5.2 Conceitos básicos de filtragem adaptativa de sinais

Como descrito anteriormente, durante sua captação, os sinais provenientes através da técnica de BAC estão sujeitos a uma série de interferências que prejudicam sua interpretação. Essas interferências podem ser atenuadas, ou até mesmo eliminadas através do processo de filtragem.

A escolha da filtragem adaptativa de sinais para esta etapa do projeto foi devido ao fato que diversas aplicações práticas não podem ser resolvidas pela simples aplicação de filtros digitais fixos. Como por exemplo, os filtros passa-baixa, passa-alta e passa-banda que utilizam uma determinada faixa de frequência, ou seja, seus coeficientes não variam durante seu funcionamento [28].

Diversas aplicações práticas que não podem ser resolvidas com a simples aplicação de filtros digitais fixos, ou porque não possuímos informação suficiente para projetar o filtro com os coeficientes fixos, ou por que os critérios do projeto modificam sua operação. Esse tipo de problema podemos resolver com a aplicação de uma classe especial de filtro chamado de filtro adaptativo, cuja característica principal é que ele pode modificar sua resposta automaticamente para melhorar seu desempenho durante a aquisição de dados. A figura 3.9. nos mostra a estrutura de um filtro adaptativo.

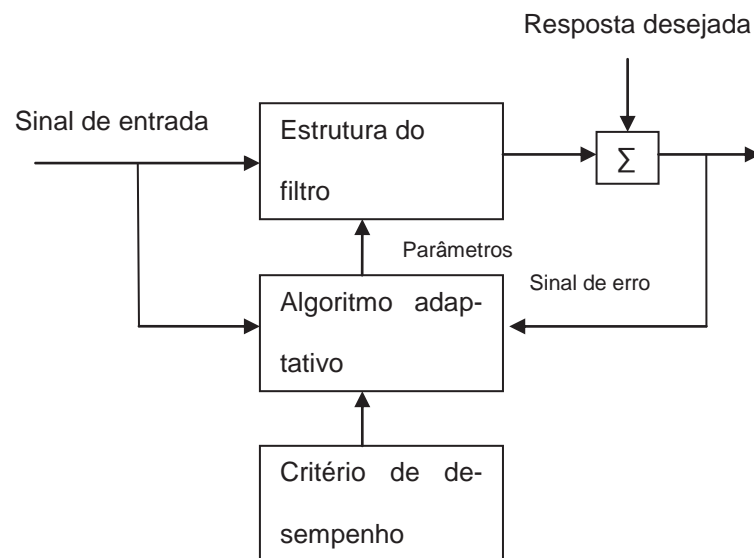


Figura 3.9: Elementos de um filtro adaptativo.

Fonte: Manolakis [28]

- a) **Estrutura do filtro.** Esse módulo produz a saída do filtro a partir de medições do sinal de entrada. A estrutura é fixa e seus parâmetros são ajustados pelo algoritmo adaptativo.
- b) **Critério de desempenho:** a saída do filtro adaptativo e a resposta desejada são processadas pelo módulo de critério de desempenho para avaliar sua qualidade em relação aos requisitos de aplicação.

- c) **Algoritmo adaptativo.** A saída do filtro adaptativo e a resposta desejada são processadas pelo módulo de critério de desempenho para avaliar sua qualidade aos requisitos de aplicação.

### 3.5.3 Aplicações

Existem várias aplicações em que os filtros adaptativos podem ser empregados. Neste trabalho utilizamos a técnica de filtragem adaptativa conhecida como cancelamento de interferências [28]. Esta aplicação está ilustrada na figura 3.10. Nesse esquema um sinal  $s$  corrompido por um ruído aditivo  $n$  e uma versão correlacionada  $n'$  de  $n$  estão disponíveis. O objetivo do filtro adaptativo é produzir uma saída  $y$  o mais parecido de  $n$ . deste modo a saída  $e$  será bastante parecida com  $s$ .

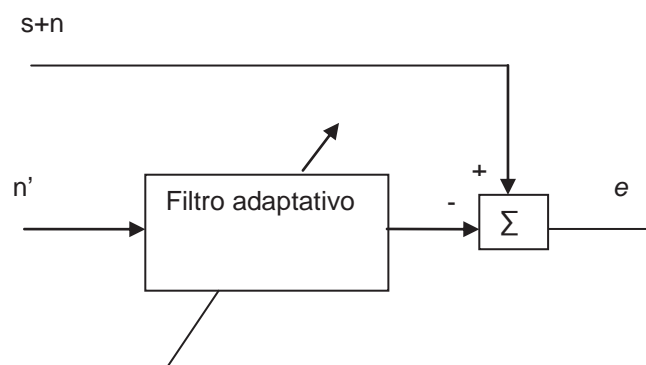


Figura: 3.10. Cancelamento de interferências

### 3.5.4 Ferramenta para análise e projeto de filtro adaptativo

Este capítulo apresenta a descrição de um protótipo para auxílio à atividade do pesquisador/projetista na análise e no projeto de filtros adaptativos aplicados a sinais biomagnéticos. Sendo o objetivo desta parte do trabalho a implementação de um protótipo, não se pretende fazer aqui uma descrição formal do processo de desenvolvimento de software e sim uma descrição sucinta considerando as decisões tomadas neste processo e a apresentação da ferramenta implementada.

O protótipo foi desenvolvido em ambiente Labview<sup>®</sup> através de um *toolkit* de filtragem adaptativa de sinais adquirido através da National Instruments<sup>®</sup>.

### 3.5.5 Estrutura dos dados

Os dados utilizados neste trabalho são estruturas provenientes de sinais adquiridos previamente pelo sistema de BAC e pela cinta de esforço respiratório. No protótipo desenvolvido, é possível que o usuário trabalhe com dois arquivos de sinais: arquivos adquiridos por uma cinta que registra o sinal na faixa do esforço respiratório e arquivos de sinais biomagnéticos adquiridos pela técnica de BAC. Estes arquivos de dados são processados numericamente pelos algoritmos adaptativos e representados externamente na forma gráfica, permitindo a adequada interação visual entre o operador a aplicação.

### 3.5.6 Interface com o usuário

A interface com o usuário foi dividida em duas partes principais: a primeira que permite ao usuário acessar janelas de inserção de ruídos, filtragem, opções de filtragem e abertura de arquivos previamente adquiridos como ilustra a figura 3.11.

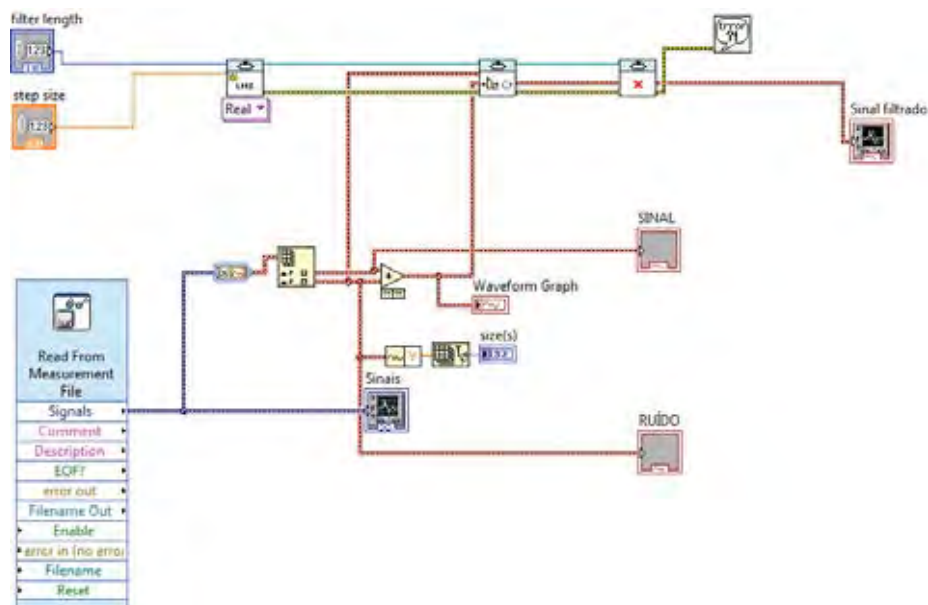


Figura 3.11: Interface com o usuário (diagrama de blocos do filtro adaptativo)

A segunda que permite a visualização gráfica dos arquivos processados pelo algoritmo adaptativo. Nessa área de visualização o usuário pode utilizar com o auxílio do *mouse* diversas ferramentas de análise de sinais fornecidas pelo sistema operacional, permitindo ao projetista visualizar pequenas áreas do gráfico como ilustra a figura 3.12 mostra a tela principal do protótipo com um arquivo composto de dois sinais adquiridos simultaneamente, um adquirido pela técnica de BAC e outro pela cinta de esforço respiratório nos mostra as características do sinal filtrado, onde é possível uma análise mais detalhada dos parâmetros de filtragem.

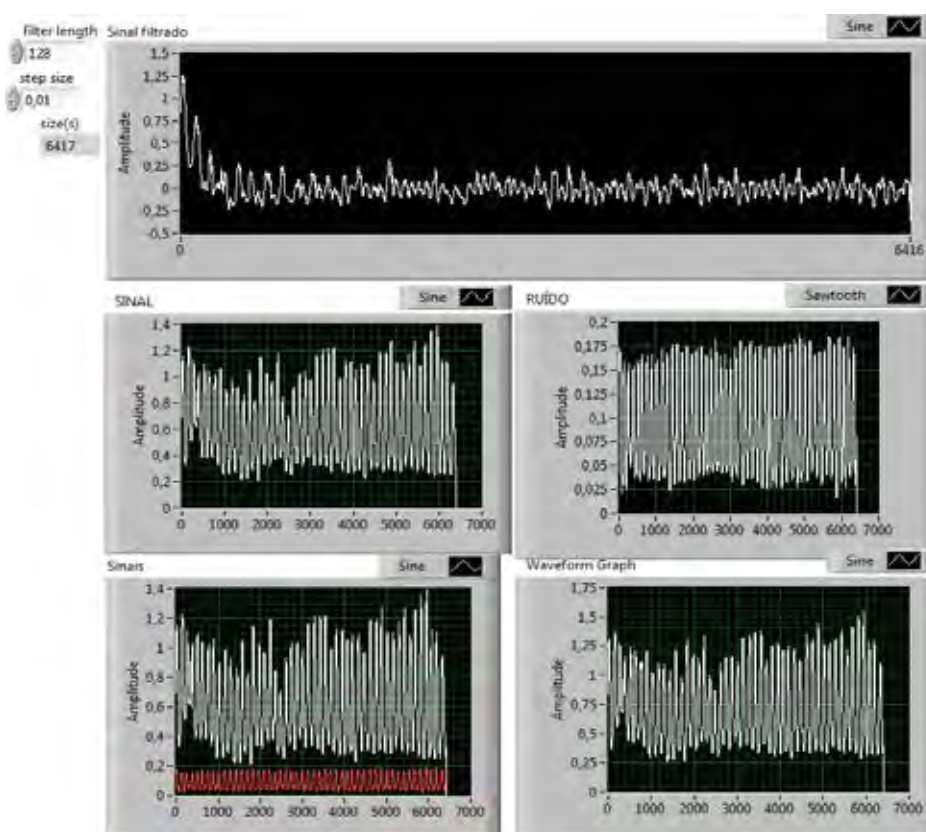


Figura 3.12: Interface com o usuário (interpretação gráfica).

## 4. Resultados

### 4.1 Testes de condutividade de correntes parasitas (*eddy current*)

O primeiro parâmetro avaliado foi o teste de correntes parasitas. Desta forma, para avaliarmos a influência do tecido condutor, foram preparadas cinco soluções de cloreto de sódio (NaCl) dissolvidos em água destilada, uma delas com condutividade semelhante ao do tecido biológico 0,63 S/m [30]. Este teste visou avaliar o desempenho do sistema de treze sensores quando em contato com soluções de diferentes condutividades.

#### 4.1.1 Procedimento experimental

Cinco balões de látex, contendo 300 ml de solução condutora (NaCl dissolvido em água destilada), de diferentes concentrações, foram posicionados na face de medida do sistema de treze sensores e verificamos o incremento do nível DC do sensor central para cada concentração (tabela 4.1).

Tabela 4.1: Teste de condutividade do sistema de treze sensores.

Soluções	massa de NaCl (g)	Condutividade (S/m)	Sinal (mV)
1	1,5	0,72	-3,41
2	4,5	1,74	-3,55
3	7,5	3,35	-3,6
4	10,5	4,53	-3,8
5	15	5,93	-4

Observa-se na tabela 4.1 que a amplitude do nível DC para essas soluções são semelhantes ao sinal detectado pela BAC, com fantoma contendo 1 g de material ferromagnético (figura 3.5), para distâncias de interesse biológico

(acima de 3 cm), porém o sinal é negativo, devido a lei de Lenz. O mesmo procedimento foi realizado com a inclusão no mesmo fantoma de um comprimento com 1,0 g de material ferromagnético (Ferrita -  $MnFe_2O_4$ ). O fantoma foi colado na superfície oposta do balão de látex à distância de 3 cm aproximadamente e posteriormente repetimos o teste acima. O objetivo desse teste foi avaliar a influência do volume condutor na presença do material ferromagnético (tabela 4.2).

Tabela 4.2: Teste de condutividade do sistema de treze sensores com fantoma ferromagnético.

Soluções	massa de NaCl (g)	Condutividade (S/m)	Sinal (mV)
1	1,5	0,72	-2,90
2	4,5	1,74	-3,00
3	7,5	3,35	-3,10
4	10,5	4,53	-3,32
5	15	5,93	-3,50

A figura 4.1 ilustra o comportamento do teste de condutividade para o sistema de BAC treze sensores referente às tabelas 4.1 e 4.2. Nota-se que houve uma contribuição positiva devido ao MM, não modificando o coeficiente angular.

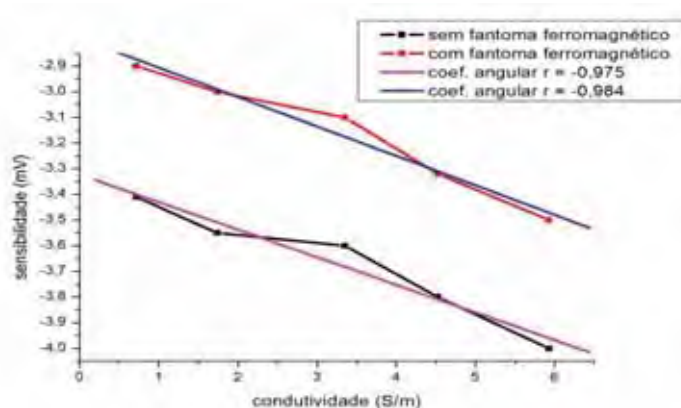


Figura 4.1: Teste de condutividade do sistema BAC treze sensores.

## 4.2 Testes de sensibilidade do novo sistema de BAC

### 4.2.1 Teste de Sensibilidade Axial

Este teste foi realizado para determinar a curva de decaimento dos sinais obtidos com a nova configuração sistema de BAC com treze sensores frente à distância do fantoma. Este teste avalia a sensibilidade de detecção da instrumentação com e sem terceira bobina excitadora.

### 4.2.2 Procedimento experimental

Foram realizadas medidas com o fantoma descrito acima. Inicialmente, o fantoma foi alinhado sobre o eixo de detecção do sistema, conforme ilustra a figura 4.2. Os dados foram obtidos movimentando-se o fantoma sobre o eixo de detecção da BAC (sensor do centro), sendo os sinais adquiridos com detectores sensíveis à fase (*Lock-in*) e uma placa A/D de 16 bits (National Instruments).

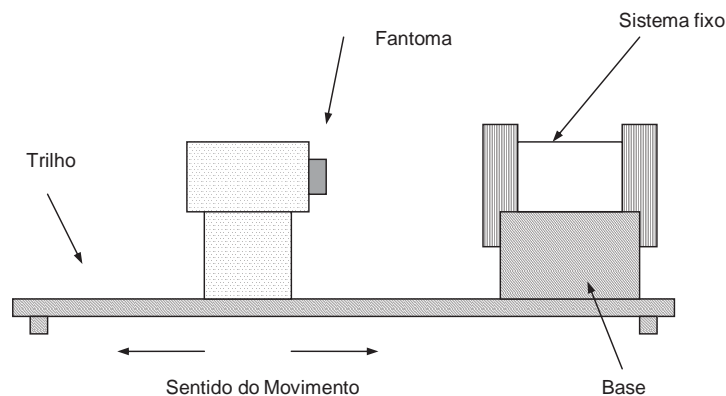


Figura 4.2: Ilustração do teste de sensibilidade axial.

O sistema de BAC foi mantido na posição horizontal através do suporte fixo a um trilho colocado sobre uma mesa plana. Na outra extremidade do trilho, outro suporte deslizante manteve o fantoma alinhado com o eixo das bobinas detectoras. A terceira bobina excitadora foi posicionada a distâncias de 15 e 20 cm dos sensores. Essas distâncias permitem que uma pessoa possa ficar entre o sistema e a terceira bobina excitadora e também não provocam a satu-

ração do lock-in de cada sensor, devido o campo magnético gerado pela adição da terceira bobina. As figuras 4.3 (a) e 4.3 (b) ilustram o comportamento da nova configuração do sistema BAC em testes de sensibilidade axial para as distâncias de 20 e 15 cm respectivamente.

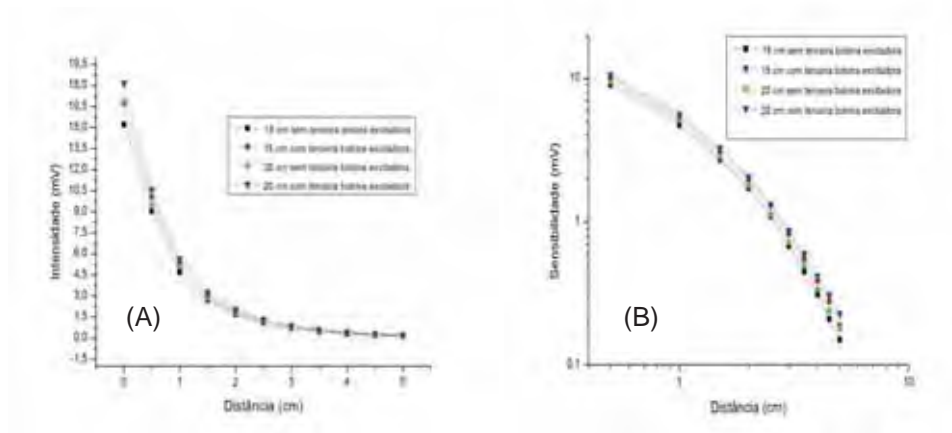


Figura 4.3: (A) Teste axial com terceira bobina excitadora. (B) Escala dilog.

A análise dos gráficos acima nos mostra que a presença da terceira excitadora aumentou significativamente a sensibilidade do sistema BAC treze canais para testes *in vitro* de sensibilidade axial. Para distâncias de 0 até 1,5 cm houve um incremento de até 13% no sinal detectado. No entanto, para distâncias de interesse biológico (acima de 2 cm) o aumento da intensidade de sinal foi superior a 22%.

### 4.3 Testes de restauração de imagens magnéticas

Após os resultados do teste de sensibilidade axial, testamos essa nova configuração em medidas de desintegração de comprimidos *in vitro*, conforme descrito por Corá *et al* [31] e ilustrado na figura 4.4. Testes de resolução também foram realizados empregando-se fantasmas de barras (figura 4.5). Esses testes terão como finalidade comparar as imagens magnéticas fornecidas pelo sistema de BAC com e sem a presença da terceira bobina excitadora.



Figura 4.4: Desintegração *in vitro* de comprimidos. Figura 4.5: Fantoma de barras paralelas.

Para o desenvolvimento do teste de desintegração *in vitro* foram produzidos comprimidos ( $\phi=11$  mm) constituídos por 500 mg de ferrita ( $\text{MnFe}_2\text{O}_3$  Thornton, Brasil), 300 mg celulose microcristalina (Microcel, Blanver, Brasil), 4 mg de dióxido de silício coloidal (Aerosil 200, Degussa-Pharma, Alemanha), 4 mg de estearato de magnésio e 17 mg de ENO<sup>®</sup>.

#### 4.3.1 Procedimento experimental

Para medida de desintegração de comprimidos foi montado em frente ao sistema de BAC multisensores um recipiente de vidro contendo 800 ml de água destilada e uma guia amagnética para o correto posicionamento do comprimido diante dos sensores (figura 4.4). Os sinais foram adquiridos continuamente por amplificadores lock-in (Stanford Research Systems), digitalizados (10 Hz) por placa A/D de 16 bits (National Instruments Inc.) e armazenados em formato ASCII para processamento e análise, conforme descrito por Corá *et al* [31]. As figuras 4.6 e 4.7 ilustram o comportamento do teste de desintegração de comprimidos sem e com terceira bobina excitadora, respectivamente.

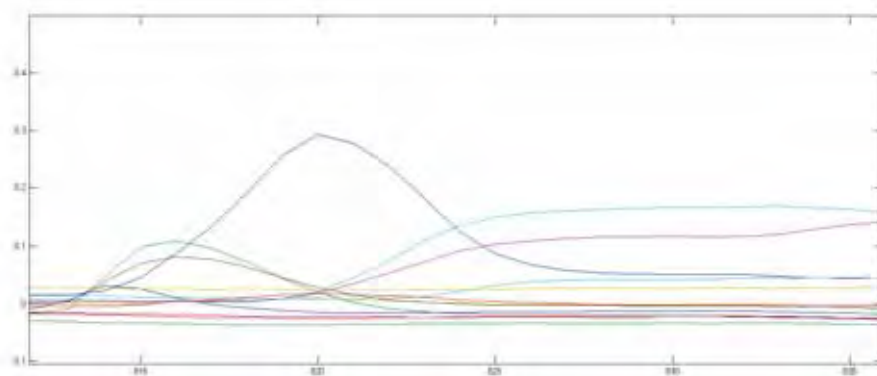


Figura 4.6: Desintegração de comprimidos sem terceira bobina excitadora.

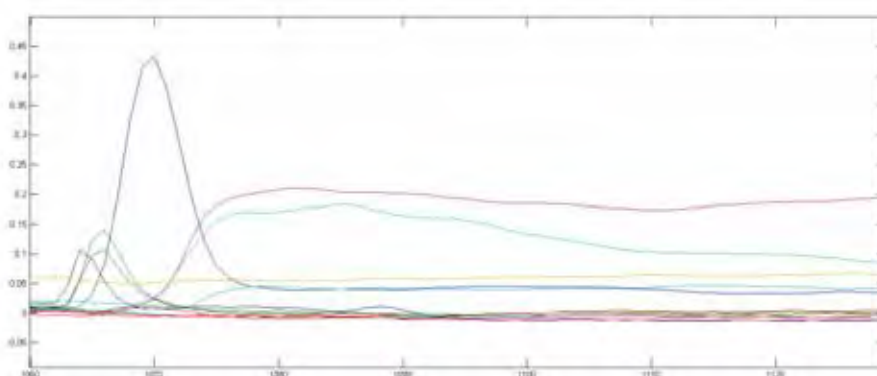


Figura 4.7: Desintegração de comprimidos com terceira bobina excitadora.

A análise dos gráficos nos mostra um significativo aumento de intensidade de sinal, aproximadamente 50 % no sensor central (azul). Utilizamos um algoritmo para reconstrução de imagens em ambiente Matlab<sup>®</sup> [32] para gerar as imagens referentes aos sinais acima. A figura 4.8 ilustra as imagens processadas referentes ao teste de desintegração de comprimidos. Nota-se uma nítida melhoria na qualidade e nitidez da imagem.

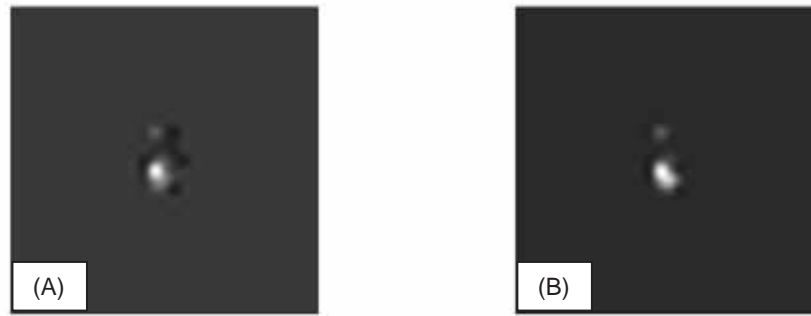


Figura 4.8: (A) Desintegração de comprimidos sem terceira bobina excitadora. (B) Com terceira bobina excitadora.

Foi desenvolvido um fantoma de barras paralelas (figura 4.5: três barras com 4.5 cm de separação). Os sinais foram adquiridos em quatro planos paralelos à superfície à face de medida do sistema (0.5, 1.5, 2.5 e 3.5 cm). Em cada plano foram realizadas 15 medidas numa matriz de 3x5 pontos, e então as imagens foram reconstruídas em ambiente Matlab<sup>®</sup>, conforme ilustra a figura 4.9.

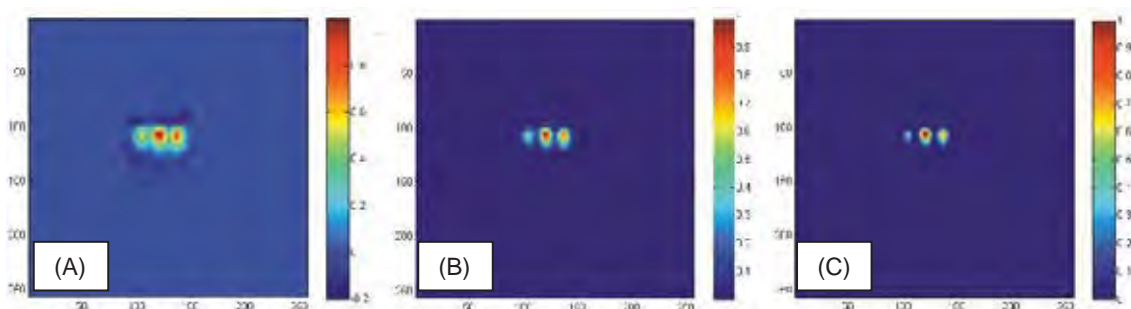


Figura 4.9: Imagem fantoma de barras sem terceira bobina excitadora. (A) imagem original (B) imagem filtrada (C) imagem pós-processada.

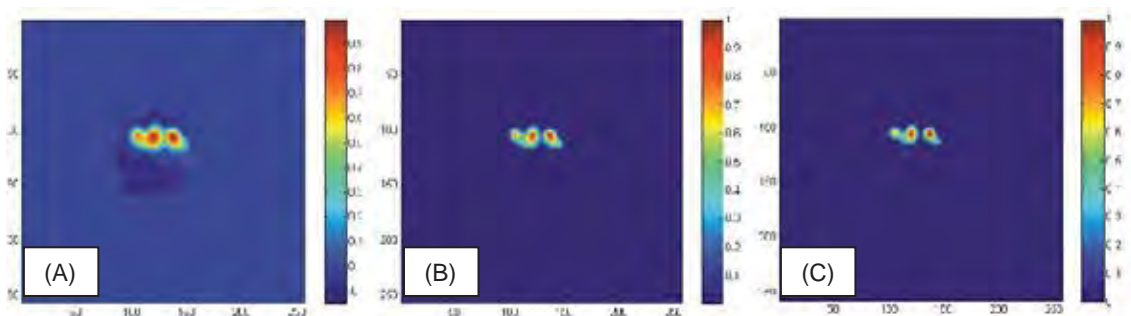


Figura 4.10: Imagem fantoma de barras com terceira bobina excitadora. (A) imagem original (B) imagem filtrada (C) imagem pós-processada.

Após a implementação da terceira bobina excitadora na instrumentação, as imagens foram geradas (figura 4.10) e comparadas com as obtidas sem excitação. Verifica-se que a excitação extra provoca uma significativa melhora na qualidade das imagens, principalmente quanto à intensidade. Diante destes bons resultados obtidos para imagem, é necessário também verificar se houve ganho com este novo sistema com três excitadoras em medidas de sinais da motilidade gastrintestinal. Desta forma, apesar de não constar no cronograma inicial, decidiu-se realizar experimento preliminar *in vivo*, empregando ratos como modelo experimental para avaliar a relação sinal ruído na atividade de contração gástrica.

#### 4.4 Testes da relação sinal/ ruído respiratório do sistema BAC com treze sensores em ratos.

##### 4.4.1 Procedimento experimental

Foram realizados experimentos no intuito de validar esta nova configuração com três bobinas excitadoras em três ratos. O sistema BAC foi posicionado na vertical com a face de medida para baixo, com a terceira bobina excitadora na mesma direção a uma distância de 20 cm da face de medida do equipamento, sendo o animal introduzido entre as bobinas. Previamente, foi implantado cirurgicamente no estômago dos animais (ratos Wistar) um marcador ferromagnético de 0,3 g. Estes animais são os mesmos utilizados em uma pesquisa denominada “modelo multi-instrumental para caracterizar a atividade elétrica e mecânica do estômago e do ceco de ratos normais, subnutridos e diabéticos”, que faz parte de um processo de pós-doutorado da FAPESP (*processo: 28/05211-1*). Os testes preliminares foram conduzidos com três animais, sendo dois alimentados e um em jejum, para avaliar a motilidade gástrica nas duas situações [33]. Utilizamos o sistema de BAC mono sensor para determinar a

posição do marcador no trato gastrointestinal do animal, garantindo o correto posicionamento quando levado ao sistema de BAC treze sensores. Os sinais magnéticos foram continuamente adquiridos através dos amplificadores lock-in (Stanford Research Systems) de acordo com prévios estudos envolvendo motilidade gastrointestinal [33, 34, 35]. Para avaliar a contribuição da terceira bobina excitadora, o teste foi dividido em duas partes: sem e com terceira bobina excitadora respectivamente.

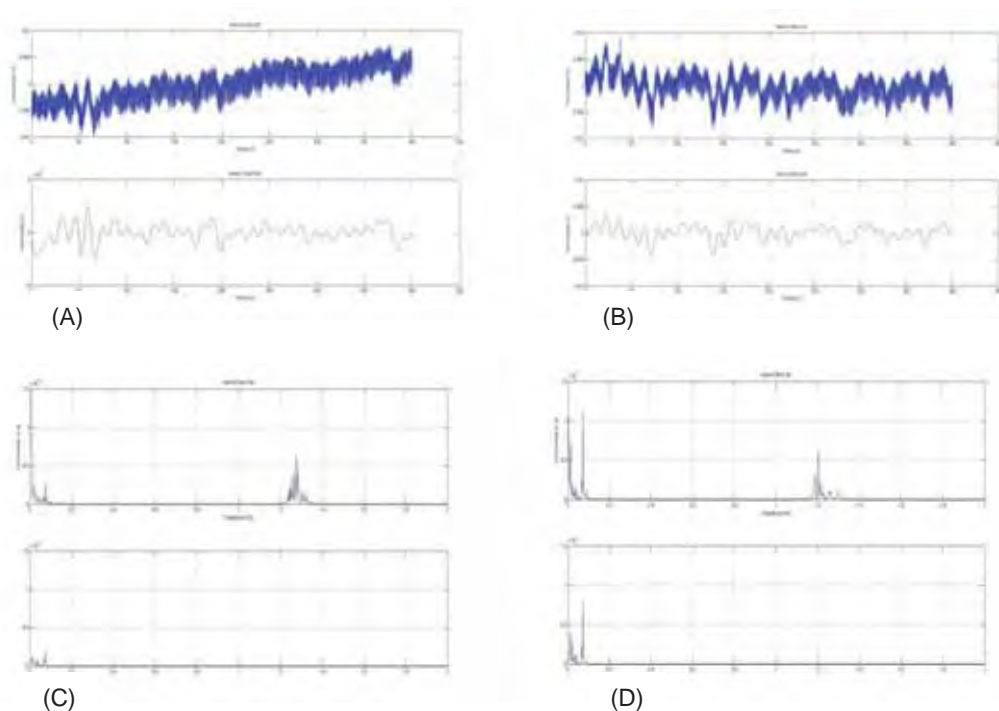


Figura 4.11: Sinais biomagnéticos do animal 1: (A) antes (original e filtrado). (B) depois da terceira bobina excitadora (original e filtrado). Espectros de potência: (C) antes da terceira bobina excitadora. (D) depois da terceira bobina excitadora.

A figura 4.11 ilustra o teste da relação sinal/ruído respiratório referente à aquisição dos sinais biomagnéticos proveniente da atividade de contração gástrica do animal 1 e seus respectivos espectros de potência (Fast Fourier Transform - FFT) antes e depois do uso da terceira bobina excitadora, para bobina central. Na figura, observa-se que tanto a amplitude do sinal, quanto a amplitude espectral, na faixa de frequência da ACG (80 mHz), obtiveram aumento após a excitação. Nota-se que houve também um acréscimo no sinal (ruído) da

respiração, porém com um fator menor do que no sinal da ACG. Deve ser salientado que (figura 4.11 C e D) o ganho foi bastante satisfatório, possibilitando uma inversão na intensidade espectral entre o sinal (ACG) e ruído (respiração). A quantificação para os três animais frente à amplitude dos sinais está ilustrada na tabela 4.3 variação do ganho percentual, principalmente para o terceiro animal, está fortemente relacionado com a distância do MM até o sensor, conforme discutido anteriormente.

Tabela 4.3: Teste da relação sinal/ ruído respiratório do sistema BAC com treze sensores em pequenos animais.

	Parâmetros	Animais		
		1	2	3
Sem bobina excitadora	Sinal	0,0030	0,0072	0,0080
	Respiração	0,0042	0,0073	0,0070
	Sinal/Ruído	0,71	0,98	1,14
Com bobina excitadora	Sinal	0,0041	0,0100	0,0105
	Respiração	0,0040	0,0073	0,0073
	Sinal/Ruído	1,00	1,37	1,43
Ganho (%)		42	40	25

## 4.5 Teste de sensibilidade do sistema multiplexador

### 4.5.1 Procedimento experimental

O sistema BAC multisensores emprega para cada sistema gradiométrico detector um amplificador lock-in. Este equipamento possibilita uma forte rejeição do ruído ambiental, pois trabalha “locando” a fase e frequência de excitação. Desta forma, funciona como um voltímetro de alta performance. Porém, seu custo é relativamente alto (o modelo mais simples custa \$3.000,00) e em um sistema com 13 sensores o valor torna-se elevado. Além disto, de certa forma, perde a versatilidade e portabilidade. Portanto, neste experimento objetivou-se construir um sistema multiplexador para ser acoplado em suas entradas os sinais dos sensores, e em sua saída, apenas um amplificador lock-in para registrar todos os sinais. Isto tonará o sistema de treze sensores mais

compacto e versátil, além de minimizar fortemente os custos, favorecendo futuros sistemas com mais sensores (36 ou 64 canais) para serem empregados como sistema de multi-registro de sinais e imagens magnéticas, em semelhança ao realizado em cintilografia planar por gama-câmera. Desde modo, foi planejado e construído um circuito eletrônico de sistema multiplexador baseado na divisão de tempo – TDM (Time Division Multiplex) [36], o qual permite a utilização de um único amplificador lock-in. Este método reúne vários canais em um único canal, dado pela associação de cada canal a um intervalo de tempo diferente para transmissão de um grupo de bits. Para comparar a resposta do sistema multiplexador com o de amplificadores lock-in foi realizado o teste de sensibilidade axial com o fantoma de barras paralelas já descrito anteriormente. O procedimento experimental foi o mesmo utilizado no teste de sensibilidade axial (figura 3.5), isto é fixou-se o fantoma a 3 cm do sensor central do sistema de treze canais e os sinais foram adquiridos pelo modo convencional. A nova eletrônica foi implementada e outra aquisição realizada nas mesmas condições anteriores. A tabela 4.4 mostra os resultados para cada canal. Nota-se que a diferença está na terceira casa decimal ( $\mu\text{V}$ ).

Tabela 4.4: Comparação entre os sistemas detectores.

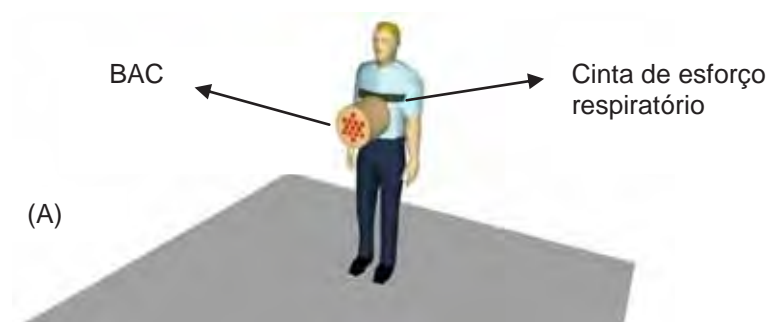
Sensores	Multiplexador (mV)	Lock-in (mV)
1	0,196	0,210
2	0,002	0,002
3	0,014	0,016
4	0,194	0,186
5	0,018	0,022
6	0,014	0,020
7	0,050	0,063

8	0,126	0,127
9	0,041	0,041
10	0,026	0,027
11	0,016	0,012
12	0,018	0,017
13	0,012	0,007

## 4.6 Teste com o Filtro Adaptativo

### 4.6.1 Procedimento experimental

Inicialmente os voluntários foram posicionados sobre o sensor de BAC com a cinta de esforço respiratório tensionada sobre o tórax. Os sinais foram adquiridos com padrão respiratório normal. Este teste também foi realizado com animais de porte médio (porcos). Os sinais magnéticos provenientes da BAC (sinal) e os da cinta de esforço respiratório (ruído) foram continuamente adquiridos simultaneamente, condição necessária para o correto funcionamento do algoritmo adaptativo do filtro, através dos amplificadores lock-in (Stanford Research Systems), digitalizados (20 Hz) por placa A/D de 16 bits (National Instruments Inc.) e armazenados em formato ASCII para processamento e análise. A figura 4.12: ilustra o procedimento experimental do teste de avaliação do filtro adaptativo.



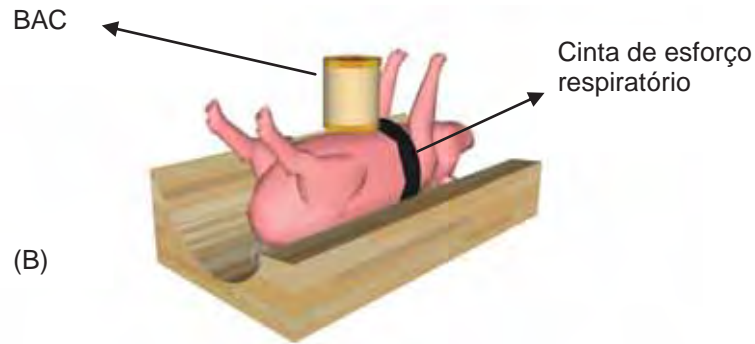


Figura 4.12: Procedimento experimental de aplicação do filtro adaptativo. (A) Humano e (B) animais.

A figura 4.13 e 4.14 (A) e (B) ilustra o comportamento antes e depois da filtragem adaptativa dos sinais adquiridos conforme descrito anteriormente.

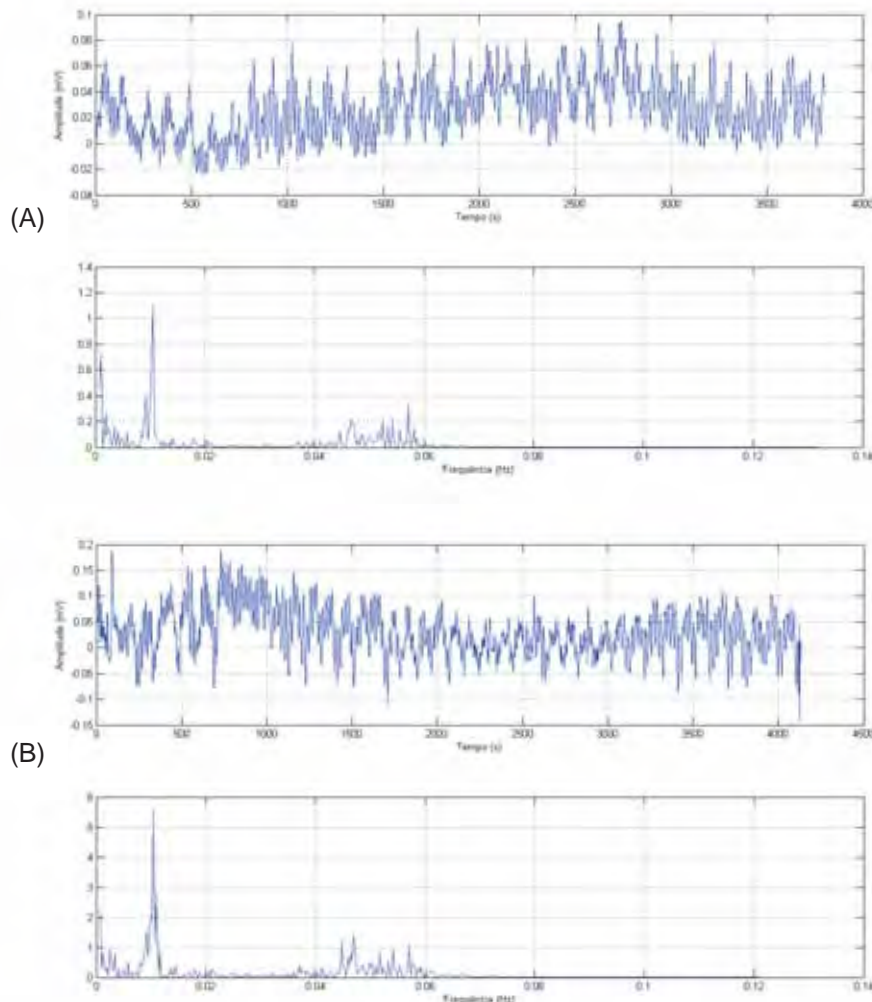


Figura 4.13: Registro mecânico das contrações gástricas com e sem filtragem adaptativa de sinais em animais obtido pela BAC e a respectiva análise em frequência (FFT) do registro observado. (A) sem filtragem adaptativa e (B) com filtragem adaptativa.

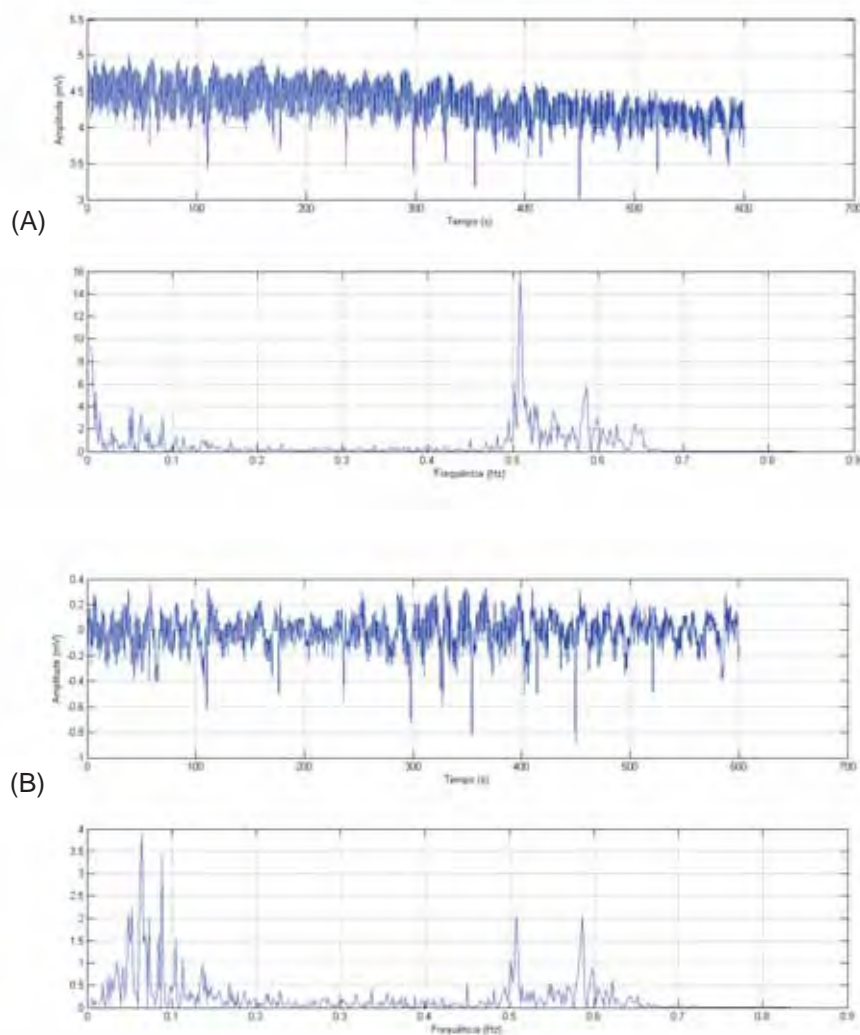


Figura 4.14: Registro mecânico das contrações gástricas com e sem filtragem adaptativa de sinais em humanos obtido pela BAC e a respectiva análise em frequência (FFT) do registro observado. (A) sem filtragem adaptativa e (B) com filtragem adaptativa.

## 5. Discussão

A otimização do sistema de BAC com 13 sensores, principal objetivo deste trabalho, foi concluída. Diversos testes para implementação do mesmo em medidas com fantoma ferromagnético foram realizados e os resultados mostraram-se bastante satisfatórios. No teste de condutividade de correntes parasitas vemos na tabela 4.1 que a solução condutora 1, que se assemelha à condutividade do tecido biológico (0,63 S/m), fornece um sinal de maior amplitude quando comparado ao teste de sensibilidade axial, para a distância de interesse biológico (acima de 3 cm) (figura 3.5). Quando realizamos esse

mesmo teste com a presença do fantoma ferromagnético, podemos observar que o nível DC do sinal aumentou, devido à presença do material ferromagnético, porém a amplitude do sinal proveniente do mesmo é insuficiente para futuras medidas *in vivo*, pois não poderíamos distinguir sua presença no volume do tecido condutor. Na tabela 4.1 vemos que o sinal decai negativamente quando aumentamos a condutividade da solução, pois a indução de correntes parasitas no tecido será maior e, conseqüentemente, o campo magnético gerado por essas correntes terá maior intensidade. Este campo magnético é detectado pelo sistema de BAC, fazendo com que não possamos distinguir os sinais de correntes parasitas das provenientes do fantoma ferromagnético.

A análise do gráfico 4.3 (A) e 4.3 (B) nos mostra que a presença da terceira excitadora aumentou significativamente a sensibilidade do sistema BAC treze canais para testes *in vitro* de sensibilidade axial. Quando a distância fonte-sensor estava entre 0 e 1,5 cm houve um incremento de até 13% no sinal detectado, enquanto que para distâncias superiores a 2,0 cm este aumento é maior que 22%. Quando afastamos o fantoma das bobinas detectoras o sinal detectado decaiu, aproximadamente com  $1/r^3$  [37]. Todavia ao realizar esse afastamento, estamos aproximando o fantoma da terceira bobina excitadora e, desta maneira, aumentamos sua contribuição na magnetização da amostra e, conseqüentemente, uma maior amplitude de sinal detectado para distâncias maiores quando comparado com o antigo sistema. Assim, aumenta-se mais o sinal proveniente do fantoma magnético frente ao respiratório.

Observa-se nas imagens da figura 4.8 (A) e 13 (B) que representam, respectivamente, as imagens da desintegração de um comprimido registrada com o sistema de BAC de treze sensores quando a terceira excitadora estava ligada e desligada. É nítido nessas imagens que o contraste (diferença de in-

tensidade entre dois determinados pixels) foi maior quando a terceira excitadora estava ligada, possibilitando melhor separação entre a região de interesse e o fundo da imagem. Apesar destas imagens não possuírem nenhum processamento, podemos observar também que o aumento de intensidade no sinal refletiu em uma imagem com bordas e conteúdo melhor definidos. Isto é muito importante porque as técnicas mais comuns para quantificação de imagens de BAC utilizam operadores diferenciais de primeira e segunda ordem para detectar bordas e então medir a área da distribuição de material ferromagnético. Ao aumentar o contraste e definir melhor os contornos da imagem, a sensibilidade destes operadores é aumentada e, conseqüentemente, a precisão dos resultados obtidos. Nas imagens da figura 4.9 e 4.10 nota-se que o aumento de sensibilidade aumentou também a capacidade do sistema para resolver o fantoma de barras, o que favoreceu os resultados para futuras filtragens empregando filtro de Wiener (na remoção de “borramento”) e, conseqüentemente, no realce das imagens.

Para as medidas *in vivo* com ratos, apresentadas na tabela 4.3, o sistema BAC com excitadora apresentou um grande ganho que proporciona um forte aumento na qualidade do sinal, possibilitando uma quantificação tanto em amplitude como em densidade espectral mais precisa. Na relação sinal/ruído respiratório após o uso da terceira bobina de excitação, o sinal respiratório manteve-se praticamente estável e houve amplificação do sinal proveniente do fantoma ferromagnético. De acordo com o teste de condutividade do sistema, vimos que ao introduzir o material magnético ocorre um acoplamento positivo, em contraste com o condutivo, provocando uma variação no nível DC. Associando estes resultados, espera-se que em medidas *in vivo* nas quais um material magnético é ingerido, poder-se-á avaliar tanto uma mudança no nível DC

quanto uma melhor visualização da ACG empregando a terceira bobina excitadora.

Quanto ao sistema multiplexador, até o momento os resultados são muito animadores, pois praticamente este sistema apresenta os mesmos valores de medida quando comparado com o método tradicional. Isto irá possibilitar uma forte diminuição de custo, gerar portabilidade para o sistema multi-sensor e principalmente, viabilizar medidas com um número maior de sensores. Em relação à proposta original, falta implementar a saída em um voltímetro true rms. Acredita-se que este ponto não apresentará grandes dificuldades e não provocará mudanças significativas no resultado final, pois, em outro trabalho desenvolvido com o auxílio da FAPESP (*processo: 05/05140-9*), sob a responsabilidade do mesmo orientador, este sistema foi implementado com sucesso.

O diagrama de blocos do filtro adaptativo (figura 3.11) fornece ao usuário a função *read* para “carregar” sinais adquiridos que deseja-se filtrar, porém para o correto funcionamento do filtro adaptativo esses sinais deveriam ser filtrados “*on-line*”, ou seja em tempo real. O aumento resultante na complexidade fez a operação em tempo real do sistema de filtragem adaptativa difícil, especialmente ao acúmulo de informações, o que significa que menor tempo estará disponível para o algoritmo adaptativo realizar os cálculos, enquanto o volume de informações continua aumentando. Devido a esse fato, limitação computacional, não foi possível realizarmos a filtragem adaptativa em tempo real.

As figuras 4.13 e 4.14 ilustram o teste da relação sinal/ruído respiratório referente à aquisição dos sinais biomagnéticos provenientes da atividade de contração gástrica (sinal) e da respiração (ruído) de animais e humanos respectivamente e seus espectros de potência (Fast Fourier Transform - FFT) antes e depois do uso do filtro adaptativo. Nas duas figuras, observa-se que o

filtro adaptativo além de não alterar o padrão do sinal adquirido para a atividade de contração gástrica, forneceu um sinal mais “limpo” nas duas situações. Nota-se que houve também um decréscimo no sinal (ruído) da respiração, fato que pode ser observado em seus respectivos espectros de potência, onde podemos observar significativo aumento na faixa de frequência da ACG (sinal), tanto em animais quanto em humanos. Esses fatos foram responsáveis pelo significativo aumento da relação sinal/ruído respiratório do sistema de BAC após o uso de filtragem adaptativa de sinais. Essas evidências comprovam a eficiência da filtragem adaptativa de sinais quando aplicada em técnicas de BAC.

*“O estudo sem o pensamento é inútil. O pensamento sem o estudo é perigoso” (Confúcio)*

## 6. Conclusão

Os testes realizados na nova configuração do sistema de BAC treze sensores mostraram excelentes resultados. Os parâmetros físicos foram estudados no intuito de otimizar a relação sinal/ruído. As dificuldades encontradas na implementação deste novo sistema forneceram fortes subsídios para um melhor entendimento físico e operacional do equipamento. Os resultados comprovaram que o novo sistema de treze sensores apresenta maior sensibilidade e resolução espacial em relação ao antigo sistema de sete sensores. Porém, como apresentado e discutido, a principal fonte de ruído em medida *in vivo* é a respiração. Este ruído, por estar mais perto dos sensores foi fracamente amplificado em experimentos em pequenos animais, como também em humanos, quando usamos a terceira bobina excitadora, com aumento do sinal magnético em regiões de interesse biológico, isto causou um aumento da relação sinal/ruído. A inserção do sistema multiplexador possibilitará que novas configurações da BAC possam ser construídas com custos reduzidos, bem como conferir portabilidade ao sistema. O uso da filtragem adaptativa de sinais aumentou significativamente a relação sinal/ruído respiratório para o sistema de BAC. Essa nova ferramenta possibilita que sinais adquiridos por essa técnica sejam mais bem interpretados.

Uma nova configuração do sistema BAC foi concluída, com a inserção de novas ferramentas foi possível melhorar consideravelmente os sinais biomagnéticos adquiridos por essa técnica, gerando fortes subsídios para um melhor entendimento da técnica e possibilitando novas propostas de configuração do sistema, bem como a consolidação da BAC como uma nova ferramenta de análise de sinais em clínica médica no que diz respeito a patologias que envolvem o trato gastrointestinal e na área de farmacotécnica.

## 7. Referências Bibliográficas

1. SMOUT LUZIO, D.I.S. et al. A biomagnetic method for studying gastrointestinal activity. **Nuevo Cimento**, v.11D, p.12, 1989.
2. MIRANDA, J.R.A. et al. An AC biosusceptometer to study gastric emptying. **Med. Phys.**, v.19, n.2, p.445-448, 1992.
3. OLIVEIRA, R.B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.8, p.491-495, 1996.
4. PIZZELLA, V. et al. SQUID systems for biomagnetic imaging. **Supercond. Sci. Technol.**, v.14, p.R79-R114, 2001.
5. OLIVEIRA, R.B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.8, p.491-495, 1996.
6. MIRANDA, J.R.A. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. **Phys. Med. Biol.**, v.42, p.1791-1799, 1997.
7. OLIVEIRA, R.B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.8, p.491-495, 1996.
8. BENMAIR, Y. et al. Study of gastric emptying using a ferromagnetic tracer. **Gastroenterology**, v.73, p.1041-1045, 1977.
9. MORAES, R. et al. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry. **Physiol. Meas.**, v.24, p.337-345, 2003.
10. MIRANDA, J.R.A. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. **Phys. Med. Biol.**, v.42, p.1791-1799, 1997.

11. CORÁ, L.A. et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.56, p.413-420, 2003.
12. CORÁ, L.A. et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.27, p.1-8, 2006.
13. OLIVEIRA, R.B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.8, p.491-495, 1996.
14. CORÁ, L.A. et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by AC biosusceptometry. **Phys. Med. Biol.**, v.50, p.5523-5534, 2005.
15. MORAES, R. et al. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry. **Physiol. Meas.**, v.24, p.337-345, 2003.
16. AMÉRICO, M.F. **Distribuição intragástrica de uma refeição com pequeno volume avaliada por cintilografia e biomagnetismo**. 2003. 88f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.
17. MILFORD, R. **Fundamentos da teoria eletromagnética**. Rio de Janeiro: Ed. Campus, 1982.
18. FARIA, C.C.; ORTIZ, W. Estudo de materiais pela técnica de susceptibilidade magnética AC. **Rev. Bras. Ensino Fis.**, v.22, n.3, p.416-420, 2000.
19. JACKSON, J.D. **Eletrodinâmica clássica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1962.

- 20.ROMANI, J.; KAUFMAN, L. Biomagnetic Instrumentation. **Rev. Sci. Inst.**, v.53, n.12, p.1815-1845, 1982.
- 21.J VRBA, A.A. Spatial discrimination in squid gradiometers and 3<sup>rd</sup> order gradiometer performance. **Can. J. Phys.**, v.60, p.1060-1073, 1982.
- 22.EDMINISTER, J. **Circuitos elétricos**. Porto Alegre: Artmed, 1991.
- 23.WILSON, A.; JAMES, S.W.; TATAM, R.P. Time-division-multiplexed interrogation of fibre Bragg grating sensors using laser diode. **Meas. Sci. Technol.**, v.12, p.181-187, 2001.
- 24.WIDROW, B.; STEARNS, S. **Adaptive signal processing**. New Jersey: Prentice-Hall, 1985.
- 25.CORÁ, L.A. et al. Gastrointestinal transit and disintegration of the magnetic tablets assessed by AC Biosusceptometry. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.27, n.1, p.1-8, 2006.
- 26.MANOLAKIS, B. et al. **Statistical and adaptive signal processing: spectral estimation, signal modeling, adaptive filtering and array processing**. New York: McGraw-Hill, 2000.
27. WIDROW, B. et al. Adaptive noise canceling: principles and applications. **Proc. IEEE**, v.63, n.12, p.1692-1716, 1975.
- 28.GABRIEL, S.; LAU, R.W.; GABRIEL, C. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. **Phys. Med. Biol.**, v.41, p.2271, 1993.
- 29.CORÁ, L.A. et al. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.57, p.1223-1241, 2005.
- 30.MIRANDA, J.R.A. **Estudos biomagnéticos em fisiologia gástrica**. 1995. 72f. Tese (Doutorado) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1995.

31. WEITSCHIES, W. et al. Magnetic markers as a noninvasive tool to monitor gastrointestinal transit. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, v.41, n.2, p.192-195, 1994.
32. MIRANDA, J.R.A. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. **Phys. Med. Biol.**, v.42, p.1791-1799, 1997.
33. WILSON, A.; JAMES, S.W.; TATAM, R.P. Time-division-multiplexed interrogation of fibre Bragg grating sensors using laser diode. **Meas. Sci. Technol.**, v.12, p.181-187, 2001.
34. REITZ, J.R.; CHRISTY, R.W.; MILFORD, R. **Fundamentos da teoria eletromagnética**. 3.ed. Rio de Janeiro: Ed. Campus, 1982. 516p.