

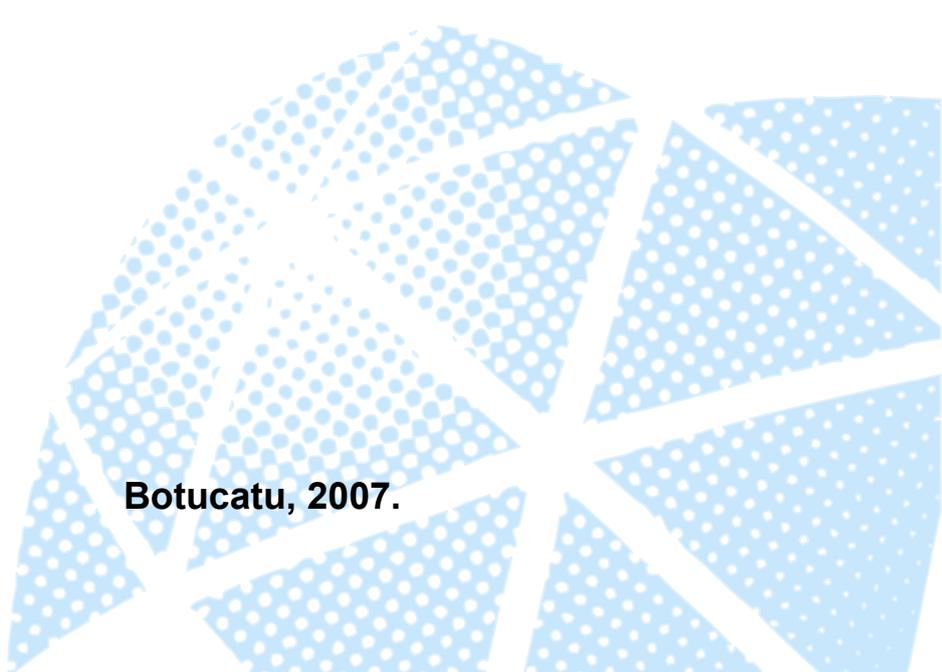


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

PAULO ROBERTO DA FONSECA FILHO

**Otimização e Quantificação de Imagens Biomagnéticas de
Biosusceptometria AC Empregando Filtro de Wiener, Segmentação
e Fluxo Óptico**

Botucatu, 2007.





UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

PAULO ROBERTO DA FONSECA FILHO

**Otimização e Quantificação de Imagens Biomagnéticas de
Biosusceptometria AC Empregando Filtro de Wiener, Segmentação
e Fluxo Óptico**

Monografia apresentada ao Instituto de
Biotecnologia de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título
de Bacharel em Física Médica.

Orientador: Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda

Botucatu, 2007.

Ao meu exemplo maior, minha origem e destino:

**Antonio Faustino da Costa e Leonilda Maria da
Costa, Sebastião Pinto da Fonseca (*in memorian*) e
Ana Leite da Fonseca (*in memorian*), meus avós.**

Agradecimentos

A **Deus**.

À minha **Família** por todo suporte, apoio e compreensão.

Ao **Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda**, pela oportunidade, orientação e confiança ao longo desses anos.

À **Luciana A. Cora**, pela co-orientação (embora informal), dedicação, paciência, muita paciência, e amizade.

Ao **Uilian de Andreis** e à **Madileine F. Américo**, pela amizade ímpar e por seu esforço em contribuir com brilhantes sugestões e críticas ao trabalho.

Ao **Murilo Stelzer** pela amizade e pelo auxílio no desenvolvimento de algumas rotinas e na solução de problemas com o sistema.

À **Giovana de Sousa Evangelista** e ao **Ricardo Goulart da Silva** pela colaboração com dados experimentais.

À **Letícia Rittner**, doutoranda em Engenharia Elétrica pela UNICAMP, pelas rotinas de estimativa de fluxo óptico e também pelas seqüências de imagens para testar esses algoritmos.

Aos demais **integrantes do Laboratório de Biomagnetismo**, com os quais tive o privilégio de trabalhar: Fabiano C. Paixão, Leandro Bolognesi, Luiz Gustavo Rubi de Souza, Márjorie Ietsugu, Rozemeire G. Marques (pós-graduandos), Beatriz Colenci, Camila S. Mello, Danielle P. Wiecek, Frederico A. Takayama, Júlio Cezar M. Ribeiro, Luis Ricardo Kiguti, Marcelo R. Agostinho (graduandos).

Aos amigos Dalila L. Toreti, Débora R. M. Stemberg, Felipe G. Albero, Jackeline M. Malheiros, Letícia D. Vieira, Marina F. Moreno, Rafael G. Mendes, Roberson S. Polli, Vanessa Rocha, Wantuir C. Ramos Júnior e aos demais companheiros da **I Turma de Física Médica**, que tornaram mais ameno o tempo longe da família e fizeram destes quatro anos inesquecíveis para mim.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq\PIBIC)** pelo apoio financeiro dos projetos.

“Eu quase nada sei. Mas desconfio de muita coisa.”

Guimarães Rosa, escritor brasileiro.

Resumo

A administração oral de formas farmacêuticas sólidas é comum na terapêutica e os métodos de imagem médica são essenciais para avaliar os processos relacionados com a liberação do princípio ativo. A cintilografia é a técnica padrão, porém, o uso de radiação ionizante limita o número de ensaios tanto pelo custo quanto pela dose radiológica aplicada ao voluntário no caso de medidas *in vivo*. Isso faz com que técnicas livres de radiação ionizante e/ou não-invasivas mereçam destaque.

Os métodos biomagnéticos representam uma alternativa promissora na pesquisa clínica, fisiológica e farmacêutica. A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) utiliza bobinas de indução para detectar a variação do fluxo magnético resultante da resposta de um material magnético próximo ao sistema. Recentemente, um sistema de BAC multi-sensores foi proposto para avaliar o processo de desintegração de comprimidos *in vitro* e no trato gastrointestinal (TGI) humano, abrindo uma nova aplicabilidade para técnicas de processamento de imagens digitais, tais como a restauração pelo filtro de Wiener, a segmentação pelos operadores Canny e Prewitt, além da estimativa de movimento aparente pelo algoritmo de Lucas e Kanade, também denominado fluxo óptico. O objetivo deste estudo foi restaurar, segmentar, quantificar e estimar movimento em seqüências de imagens da desintegração de comprimidos *in vitro* empregando a BAC multi-sensores.

O sistema de BAC multi-sensores mostrou sensibilidade e resolução temporal para obter as imagens magnéticas da desintegração dos comprimidos *in vitro*. A segmentação permitiu a quantificação do espalhamento do material para caracterizar a transição entre marcador e traçador magnéticos. Empregando-se o filtro de Wiener para restauração e suavização dos ruídos, foi possível a otimização das imagens obtidas pela BAC. Quando combinados aos resultados de análises por fluxo óptico, obteve-se uma aplicabilidade inédita na qual se quantifica a desintegração de formas farmacêuticas sólidas não só por curvas de expansão de área, como também por informações de movimento detectado na seqüência de imagens. Desse modo, a BAC pode ser implementada como uma nova ferramenta de controle de qualidade para a indústria farmacêutica.

Palavras-chave: Biomagnetismo, Processamento de Imagens Digitais, Filtro de Wiener, Fluxo Óptico, Formas Farmacêuticas Sólidas.

Abstract

Oral administration of solid dosage forms is a common practice on therapeutics and medical image methods are essential tools to evaluate all processes related to drug release. The scintigraphy is the gold standard technique but once it uses ionizing radiation, the number of tests is limited by both costs and radiological dose applied on the volunteer (for *in vivo* studies). Due to these requirements the radiation free or non-invasive techniques are desirable.

Biomagnetic methods represent a promising alternative on clinic, physiological and pharmaceutical research. The AC Biosusceptometry (ACB) uses induction coils to detect magnetic flux variation resulting from the response of a magnetic material near the system. Recently, a multi-sensor ACB system was developed to evaluate the disintegration process of tablets *in vitro* and in the human gastrointestinal tract, resulting on new applicability for digital image processing, such as restoration by Wiener Filter and segmentation (by Canny or Prewitt operators), besides the aparent motion estimation by Lucas & Kanade algorithm. The aim of this work was to restore, to segment, to quantify and to estimate the movement of *in vitro* tablet disintegration image series employing the multi-sensor ACB.

The multi-sensor ACB showed good sensitivity and temporal resolution to obtain images from *in vitro* disintegrating tablet. The segmentation allowed the quantification of the magnetic material dispersion and the characterization of the transition between magnetic marker and magnetic tracer. Applying Wiener Filter to obtain restoration and noise smoothing, it was possible to optimize the magnetic images. When these results was combined to optical flux analysis, we obtained a new application in which the quantification of the solid dosage forms disintegration is performed not only by area expansion curves but also by the detected movement information on the images sequences. In summary, using all these resources, the ACB can be implemented as a new tool of quality control for pharmaceutical industry.

keywords: Biomagnetism, Digital Image Processing, Wiener Filter, Optical Flux, Solid Dosage Forms

Capítulo 1:

Introdução

"Não há nada de novo na terra. Tudo já foi feito antes."

Arthur C. Doyle, escritor britânico, em *Um estudo em vermelho*

1.1 Processamento de Imagens Digitais

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. A primeira, na qual este trabalho está inserido, possui suas mais antigas técnicas datando da década de 1920, período no qual os esforços eram concentrados na melhoria de ilustrações de jornais enviados por cabo submarino entre Londres e Nova Iorque [Gonzalez & Woods 2003].

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.

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 [Gonzalez & Woods 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" [Andrews 1977].

O processo de formação de imagens esquematizado na Figura 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 $y(n,m)$. Esta imagem pode apresentar ruído, deformações, artefatos, borrões, que são característicos de cada sistema de formação.

Deste modo, após a obtenção de uma imagem digital é necessário restaurá-la (“tratá-la”), a fim de melhorar sua qualidade. Este tratamento requer técnicas de processamento imagens digitais (PID) como deconvolução, regularização [Sekko *et al* 1999] e filtros como Wiener [Katsaggelos *et al* 1997] e Kalman [Biemond *et al* 1983] que possibilitem realce, restauração, a remoção

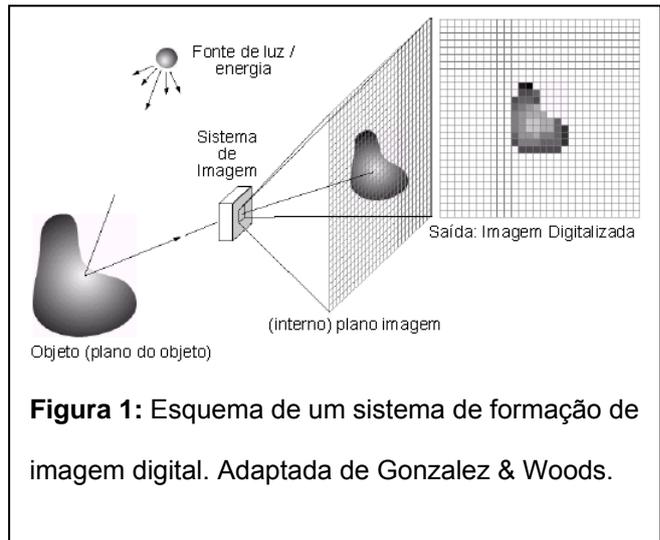


Figura 1: Esquema de um sistema de formação de imagem digital. Adaptada de Gonzalez & Woods.

de ruídos, e isolamento de regiões de interesse, de modo que o PID desponta como uma área de grande interesse nas últimas décadas, dada a evolução tecnológica de sensores e computadores, assim como o desenvolvimento de novos algoritmos possibilitou um conjunto cada vez maior de aplicações.

1.2 Processamento de Imagens Digitais nas Áreas Médica e Farmacêutica

Na área médica, os métodos de diagnóstico por imagem também contribuem muito ao desenvolvimento de novas abordagens para o PID, pois melhorar a qualidade das imagens dos exames implica em um diagnóstico médico mais preciso e seguro. Nesse contexto, diversas instrumentações foram desenvolvidas ou aperfeiçoadas no intuito de avaliar informações funcionais ou anatômicas dos sistemas biológicos, tais como radiografia convencional [Sprawls 1995], mamografia [Arodz *et al* 2006], tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RMN) [Sprawls 1995; Hornak 1996; Hobbie 2001], que priorizam imagens anatômicas. Por outro lado, técnicas de imagem que enfocam situações fisiológicas e funcionais, como a ressonância magnética funcional (*f*RMN), a cintilografia [Wilding *et al* 2001] e, recentemente, a Biosusceptometria de Corrente Alternada, também são passíveis de enfoques abordados por PDI.

A aplicação dessas técnicas de imagem para caracterizar a performance de formas farmacêuticas *in vivo* tem contribuído significativamente para o desenvolvimento de fármacos com maior eficácia terapêutica [Wilson *et al* 1997; Singh & Waluch 2000].

A cintilografia é a técnica padrão (*gold standard*) 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 [Sprawls 1995; Wilson 1998]. A ultrassonografia caracteriza-se como uma técnica bastante acessível, de custo relativamente baixo e isenta de radiação [Benini *et al* 1999]. 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* [Schwizer *et al* 2002]. Já a RMN 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* [Christmann *et al* 1997; Steingöetter *et al* 2003; Kim *et al* 2000].

Em termos de processamento de imagem, uma recente abordagem com algoritmos de estimativa de fluxo óptico (ou velocidade) da imagem podem fornecer informações relevantes para a farmacotecnia. Uma vez computadas, as medidas de velocidade da imagem podem ser usadas 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 se chegar a um diagnóstico ou para monitorar a evolução de pacientes após cirurgia [Rittner 2004]. Há ainda programas desenvolvidos especialmente para auxiliar a análise de imagens cardíacas, por exemplo, permitindo a medição do fluxo sanguíneo e a reconstrução e análise de estruturas anatômicas do coração [Gutierrez *et al* 2001]. Todavia, esses recursos foram muito pouco explorados e a aplicação de algoritmos de fluxo óptico sobre as imagens magnéticas podem fornecer importantes informações sobre a dinâmica do processo de desintegração de formas farmacêuticas sólidas.

1.3 As aplicações de Biosusceptometria de Corrente Alternada

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 [Corá *et al* 2003; Miranda *et al* 1992; Baffa *et al* 1995; Oliveira *et al* 1996; Miranda *et al* 1997]. Além dos estudos enfocando a atividade motora, um sistema de BAC móvel com escaneamento (“*scanning*”) foi empregado na obtenção de imagens de fantasmas ferromagnéticos *in vitro* [Moreira *et al* 2000].

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 e “beleza da técnica” 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 [Corá *et al* 2003; Américo *et al* 2007; Corá *et al* 2006a], além da obtenção de imagens de fantasmas ferromagnéticos *in vitro* [Chubaci 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 [Corá *et al* 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. Nesse contexto, este projeto tinha como um dos objetivos primários desenvolver técnicas de filtragem baseadas no filtro de Wiener, para melhorar a qualidade das imagens magnéticas obtidas pela BAC, além de empregar métodos de segmentação e estimativas de fluxo óptico para quantificar o processo de desintegração das formas farmacêuticas sólidas *in vitro*.

Capítulo 2:

Objetivos

“O rio atinge seus objetivos porque aprendeu a contornar obstáculos”.

Lao Tsé, filósofo chinês

Este trabalho foi desenvolvido junto do Laboratório de Biomagnetismo, Departamento de Física e Biofísica do Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP no período compreendido entre setembro de 2004 e junho de 2007 e seus objetivos podem ser divididos em duas partes:

2.1 Objetivos primários:

- Desenvolver técnicas de filtragem baseadas no filtro de Wiener, para melhorar a qualidade das imagens magnéticas obtidas pela BAC em medidas *in vitro*;
- Implementar rotinas para quantificar o processo de desintegração de comprimidos através de algoritmos de segmentação de imagens;
- Implementar um novo método de análise do processo de desintegração de comprimidos através de imagens BAC baseado em algoritmos de fluxo óptico;

2.2 Objetivos secundários:

- Otimizar o processo de formação de imagens de BAC;
- Melhorar a qualidade das imagens obtidas por BAC;
- Quantificar novos parâmetros como a velocidade de desintegração;

Capítulo 3:

Fundamentação Teórica

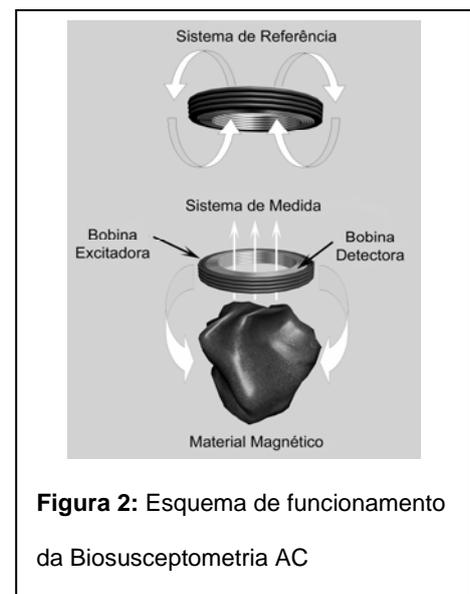
“Aqueles que desejam alcançar o sucesso
devem primeiro fazer as perguntas certas”
Aristóteles, filósofo grego.

3.1 A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC)

O susceptômetro AC é um sensor magnético que utiliza um par de bobinas de indução como referência e outro para detectar o sinal magnético (Figura). Portanto, este 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 (interna), arranjadas na configuração gradiométrica de primeira ordem, e separadas por uma distância fixa, denominada linha de base [Corá *et al* 2005b].

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.

Como o susceptômetro AC apresenta dois pares de bobinas, este dispositivo trabalha como um transformador duplo com núcleo de ar, onde o par (excitação/detecção) localizado mais distante do material magnético 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. Aproximando-se uma massa magnética em um dos



lados do susceptômetro, ocorrerá um desbalanceamento nos fluxos magnéticos do sistema gradiométrico.

O fluxo magnético resultante do acoplamento entre a massa magnética e a bobina detectora permite a detecção e o monitoramento desse material. O campo magnético detectado pelo sistema é da ordem de mG. O susceptômetro AC é sensível à variação entre a distância da bobina detectora e o material magnético sendo, portanto, muito sensível ao movimento da ferrita no interior de recipiente um recipiente de testes ou de um órgão do TGI.

Os sinais detectados podem ser digitalizados e adquiridos continuamente através de amplificadores *Lock-in* (Stanford Research Systems), uma placa de conversão analógico/digital (A/D) de 16 bits (PCI-MIO-16XE-10, National Instruments Inc.) e um computador.

A Biosusceptometria AC com único sensor foi utilizada para avaliar a motilidade gastrointestinal, especificamente, para determinar o tempo de trânsito orocecal [Baffa *et al* 1995; Oliveira *et al* 1996], esvaziamento gástrico [Miranda *et al* 1992], atividade de contração gástrica em humanos [Miranda *et al* 1997] e em cães [Moraes *et al* 2003]. Deve ser enfatizado que todos esses estudos foram realizados com a ingestão de um alimento teste magneticamente marcado por um traçador magnético (TM).

Um novo sistema de Biosusceptometria AC com multi-sensores foi implementado e utilizado para avaliar a desintegração de comprimidos *in vitro* e no TGI humano, além de permitir a aquisição de imagens magnéticas [Corá *et al* 2003, 2005a, 2005b, 2006; Chibaci 2003]. Esta nova instrumentação possui um par de bobinas de excitação ($\phi = 11$ cm) e sete pares de bobinas para a detecção do sinal magnético ($\phi = 3$ cm), trabalhando também em configuração gradiométrica de 1ª ordem e dispostos coaxialmente (Figura 3). Esse sistema foi fixado em um suporte regulável para ser posicionado na região de interesse, de modo a permitir a aquisição dos sinais em sete diferentes pontos com um mapeamento da distribuição do material magnético no decorrer do tempo.

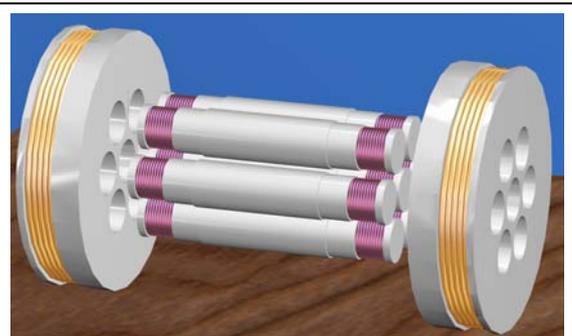
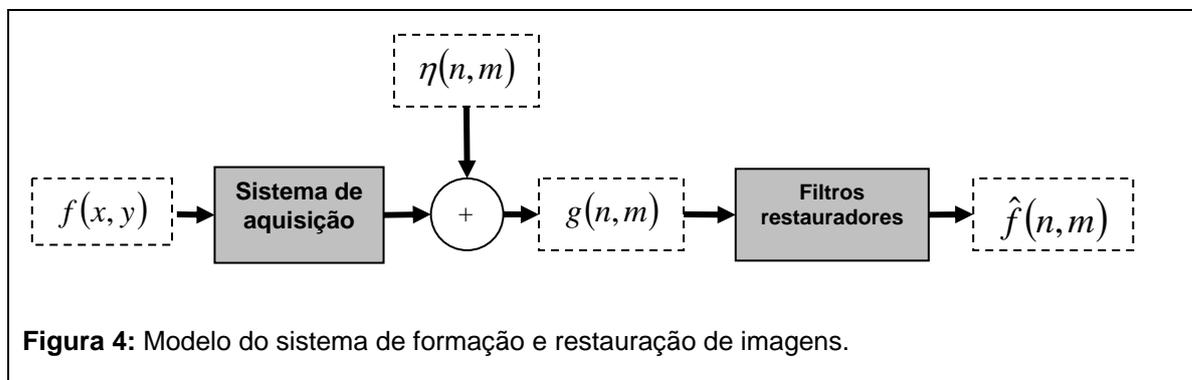


Figura 3: Sistema de Biosusceptometria AC multi-sensores, com sete pares de bobinas detectoras (internas) e um par de bobinas excitadoras (externas).

3.2 Princípios de Processamento de Imagens Digitais

3.2.1 Definindo um sistema de formação de imagens

Ao considerar que uma imagem $g(n, m)$ é formada pela atuação de um operador h em uma função $f(n, m)$, o processo de formação de imagens pode ser proposto como na Figura 4, onde se considera que um ruído aditivo $\eta(n, m)$ é acrescentado à resposta $g(n, m)$ do sistema, sendo a imagem resultante filtrada para obter uma estimativa da imagem original:



Matematicamente, esse processo de degradação pode ser descrito pela convolução bidimensional (2D), representada pela equação 1:

$$g(n, m) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} h(n, m; s, t) f(s, t) ds dt + n(n, m) \quad 1$$

ou seja,

$$g(n, m) = h(n, m) * f(n, m) + n(n, m) \quad 2$$

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

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 $g(n, m)$. Essa abordagem usualmente envolve a formulação de um critério de qualidade que forneça uma estimativa ótima $\hat{f}(n, m)$ do resultado desejado [Gonzalez & Woods 2003].

3.2.2 A função de espalhamento pontual (PSF)

É sabido que uma imagem nunca é a representação exata do objeto em observação, uma vez que ela apresenta degradações intrínsecas do sistema. A PSF, ou $h(n, m)$, fornece uma descrição quantitativa da resolução do sistema e caracteriza essa degradação resultante do borramento da imagem pelo sistema [Russ 1999]. A PSF é importante também para determinar a utilidade de um sistema de imagem para uma dada tarefa, pois permite comparações entre sistemas e é uma informação “preciosa” em processos de restauração de imagem [Dougherty & Kawaf 2001].

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:

$$\sum_{m=1}^{256} \sum_{n=1}^{256} f(n, m) = 1 \quad 3$$

em que (n, m) representam as coordenadas espaciais de cada pixel $f(n, m)$ [Chalmold 1991].

Um sistema ótimo (ideal) não apresentará borramento, ou seja, sua PSF tem um comportamento próximo à função delta de Dirac, de modo que para cada ponto do objeto corresponderia um ponto na imagem durante o processo de amostragem. Porém, um sistema real de aquisição de imagens, como a BAC, apresenta essa degradação natural do sistema, implicando numa função de amostragem espacial “degradada”.

3.3 Restauração de Imagens

3.3.1 Filtro Inverso

Na restauração de uma imagem, um filtro tido como ideal é o filtro inverso, onde a imagem degradada é deconvoluída com a função de espalhamento (PSF) no domínio da frequência, admitindo que ambas sejam bem conhecidas [Dougherty & Kawaf 2001, Gonzalez & Woods 2003; Gonzalez *et al* 2004]:

$$\hat{F}(u, v) = G(u, v)/H(u, v) \quad 4$$

em que F , G e H são, respectivamente, as transformadas de Fourier de f , g e h [Owens 1997].

Todavia, filtros inversos podem apresentar instabilidades já que para sua implementação assume-se que:

$$H^{-1}(u, v) = 1/H(u, v) \quad 5$$

onde observa-se que $H^{-1}(u, v)$ apresenta-se instável caso $H(u, v)$ apresente algum valor zero (ou bem próximo de zero). O filtro inverso também é sensível ao ruído, já que valores muito pequenos são muito enfatizados em equações do tipo 5.

Admitindo que em situações reais ocorra ruído aditivo, é possível reescrever o processo de deconvolução no domínio da frequência como a equação 6, onde $N(u, v)$ é a transformada de Fourier do ruído aditivo $\eta(n, m)$:

$$F(u, v) = \frac{G(u, v)}{H(u, v)} - \frac{N(u, v)}{H(u, v)} \quad 6$$

3.3.2 Filtro Pseudo-inverso

Todavia, como mencionado anteriormente, o filtro inverso pode apresentar instabilidades, sendo necessário garantir sua estabilidade e diminuir sua sensibilidade ao ruído. Isso pode ser feito substituindo-o por um filtro pseudo-inverso onde a resposta do filtro inverso resultante é limitada sempre que resultar em valores menores que um limiar γ :

$$H_{\gamma}(u, v) = \begin{cases} \frac{1}{H(u, v)}, & \text{se } |H(u, v)| > \gamma \\ \frac{1}{\gamma} \frac{|H(u, v)|}{H(u, v)}, & \text{se } |H(u, v)| \leq \gamma \end{cases} \quad 7$$

3.3.3 Filtro de Wiener

A técnica escolhida para este trabalho é a restauração por meio do filtro de Wiener (filtro de médio mínimo quadrado), proposto por N. Wiener em 1942, que possui a vantagem de suavizar o ruído aditivo e inverter o processo de borramento simultaneamente [Wang *et al* 1999, Gonzalez *et al* 2004]. O filtro de Wiener procura uma estimativa $\hat{F}(u, v)$ que minimize a função estatística erro:

$$e^2 = E\left[(f - \hat{f})^2\right] \quad 8$$

em que “E” é o operador valor esperado e f é a imagem restaurada. A solução para o domínio da frequência é dada pela equação 9:

$$\hat{F}(u, v) \approx \left[\left(\frac{1}{H(u, v)} \right) \left(\frac{|H(u, v)|^2}{|H(u, v)|^2 + S_n(u, v)/S_f(u, v)} \right) \right] G(u, v) \quad 9$$

em que $S_n(u, v)/S_f(u, v)$ é denominado razão sinal-ruído (*signal-to-noise ratio* – SNR). É interessante notar que casos onde o ruído (ambiente + sistema) é desconsiderado (tomado como nulo) o termo redutor de ruído se anula e a equação que descreve o processo de filtragem retorna à forma da equação 4, ou seja, a um filtro inverso.

A equação 9 pode ser decomposta em duas partes para melhor entendimento: um filtro inverso “anti-blurring” $H_{inv}(u, v)$ (equação 10) e um filtro redutor de ruído $H_{red}(u, v)$ (equação 11):

$$H_{inv}(u, v) = \frac{1}{H(u, v)} \quad 10$$

$$H_{red}(u, v) = \frac{|H(u, v)|^2}{|H(u, v)|^2 + K} \quad 11$$

de modo que a equação 9 é reescrita como

$$\hat{F}(u, v) \approx H_{inv}(u, v) \cdot H_{red}(u, v) \cdot G(u, v) \quad 12$$

Novamente, para evitar instabilidades no filtro de Wiener, reescreve-se a parte inversa do filtro $H_{inv}(u, v)$ como um filtro pseudo-inverso.

Como o critério de julgamento de um observador humano não é baseado no erro quadrático médio descrito pela equação 8, diversas variações para o filtro de Wiener foram propostas, a fim de

obter melhor resposta para o sistema visual humano. Dentre essas variações, há o Filtro de Wiener Paramétrico Generalizado [Moreira *et al* 2000] que é escrito dado pela equação 13:

$$\hat{F}(u, v) \approx \left[H_{inv}(u, v) \left(\frac{|H(u, v)|^2}{|H(u, v)|^2 + \alpha K} \right)^\beta \right] G(u, v) \quad 13$$

em que α e β são números inteiros e $H_{inv}(u, v)$ é o filtro pseudo-inverso.

O termo α permite ao operador do sistema ter controle sobre o grau de atenuação do ruído aditivo da imagem. A “eficiência” da redução de ruído cresce conforme α aumenta, enquanto que o parâmetro β permite selecionar o decaimento da banda de transição do filtro: conforme β aumenta, a banda de transição torna-se mais abrupta. O processo de restauração da imagem pode apresentar melhores resultados quando a imagem a ser restaurada é submetida a um pré-processamento, que altera algumas características da imagem para melhorar os resultados do filtro.

3.4 Segmentação

Algoritmos de segmentação em imagens monocromáticas são geralmente baseados em duas características das imagens: descontinuidades e similaridade. A primeira é baseada em alterações “bruscas” nos tons de cinza de pixels próximos, possibilitando a detecção de pontos isolados e bordas na imagem. Já segmentação baseada em similaridade está mais relacionada à limiarização, crescimento, divisão e fusão de regiões [Gonzalez & Woods 2003]

Na segmentação, as descontinuidades podem ser detectadas usando derivadas de primeira e segunda ordem. Alguns operadores que utilizam esses métodos variacionais para detectar bordas são: Sobel, Prewitt, Roberts, Laplaciano de uma Gaussiana (LoG) e Canny.

O operador Canny, o primeiro operador escolhido para a segmentação das imagens neste projeto, encontra as bordas buscando o valor máximo do gradiente da imagem. O gradiente é calculado usando a derivada de um filtro Gaussiano. O método usa dois limiares para detectar bordas fortes e fracas, retornando as bordas fracas na imagem resultante somente se estas estiverem conectadas com as bordas fortes. [Gonzalez *et al* 2004]

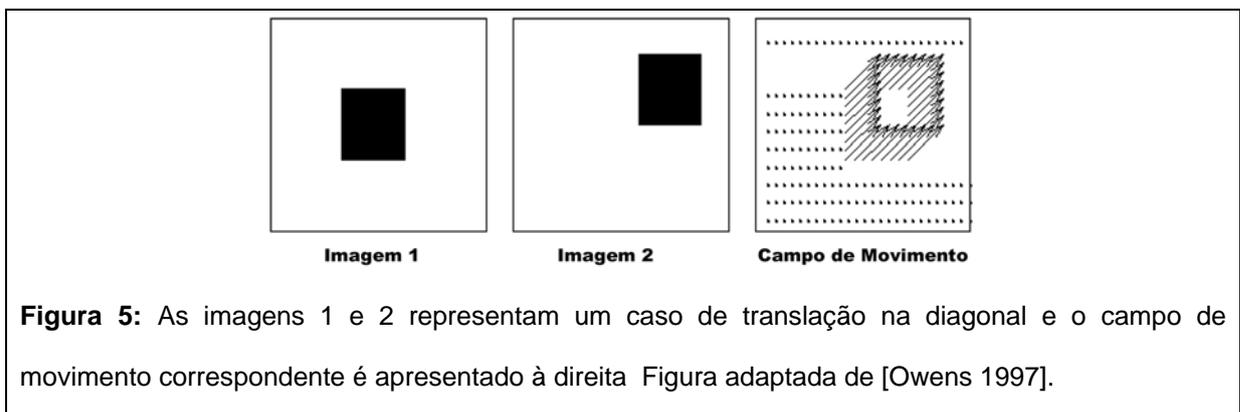
Já o segundo operador de segmentação, Prewitt, usa algumas máscaras para aproximar digitalmente as primeiras derivadas e então encontrar o gradiente de borda de raiz quadrada [Lim 1990; Prewitt 1970; Pratt 2001; Gonzalez *et al* 2004].

3.5 Estimativas de movimento

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 objetiva-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. [Rittner 2004].

3.5.1 Campo de movimento

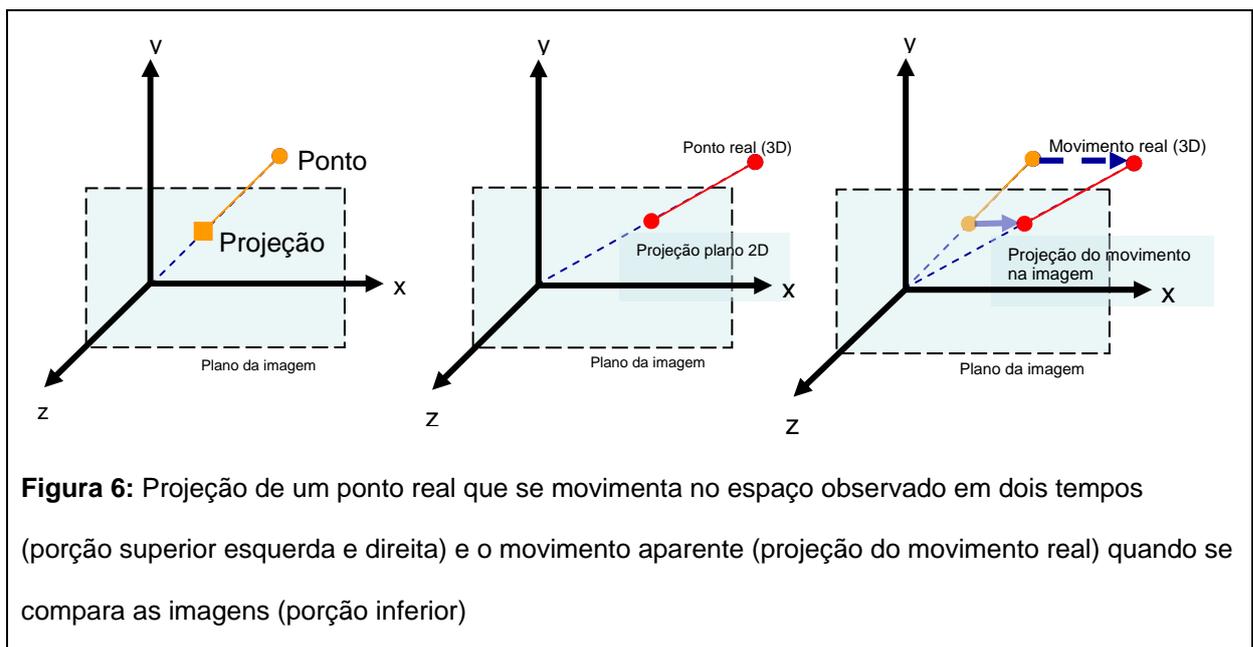
Quando um objeto movimenta-se diante de um sistema de imagem (uma câmera, por exemplo), uma seqüência de imagens é usada para registrar a mudança correspondente. Desse modo, se um ponto P_0 de um objeto move-se com velocidade v_0 , à sua imagem P_i pode ser associada uma velocidade v_i que indica seu movimento no plano da imagem. O conjunto destes vetores de velocidade (v_{is}) forma o campo de movimento [Owens 1997].



A Figura 5 demonstra o primeiro e segundo quadros de uma seqüência de imagens, em que um quadrado se desloca para a direita e para cima, e o campo de movimento resultante. Os vetores de velocidade para os pixels pertencentes ao fundo (estáticos) são nulos e representados por pontos; já para os pixels do quadrado, esses vetores indicam a direção do movimento através de setas (sendo seu “tamanho” proporcional à intensidade do movimento).

3.5.2 Fluxo Óptico

De acordo com Horn & Shunck (1981), o fluxo óptico nada mais é do que a distribuição das velocidades aparentes de movimento de padrões de brilho em uma imagem. O fluxo óptico pode surgir de movimentos relativos entre objeto e observador. Conseqüentemente, o fluxo óptico pode fornecer informações importantes sobre o arranjo espacial dos objetos visualizados e a taxa de mudança desse arranjo (Figura). Descontinuidades no fluxo óptico também são úteis para segmentar imagens em regiões correspondentes a diferentes objetos.

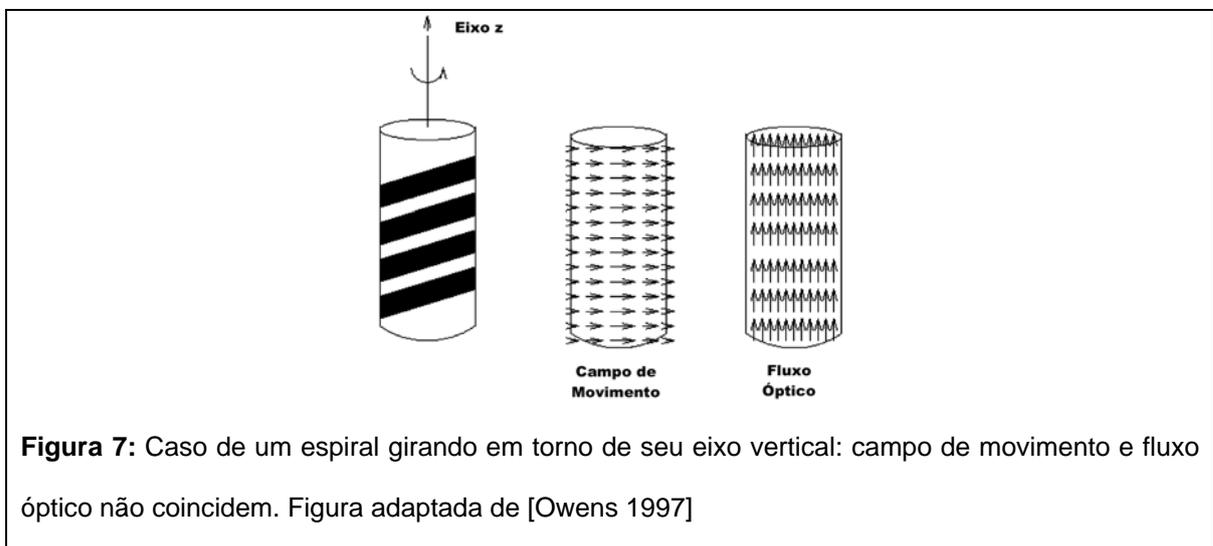


O fluxo óptico estimado para cada pixel é representado por um vetor com magnitude e direção próprias. Todavia, considerando aspectos práticos, apenas alguns algoritmos de estimativas são capazes de calcular um vetor de fluxo para cada pixel avaliado. A maioria dos métodos subdivide a imagem em blocos e estima um vetor para cada conjunto (bloco). Ao conjunto de vetores desenhados sobre uma imagem denomina-se *mapa de fluxo*, e a quantidade de informação que os mesmos apresentam é classificada quanto à sua densidade. Quanto maior o número de vetores de

velocidade presentes num mapa de fluxo, maior é sua densidade. Mapas com poucos vetores são ditos “pouco densos” ou esparsos [Rittner 2004].

Relação entre campo de movimento e fluxo óptico

Na maioria dos casos estudados, o fluxo óptico corresponde ao campo de movimento, ou seja, à projeção do movimento 3D no plano da imagem. Todavia a relação entre fluxo óptico e o movimento real nem sempre é “verdadeira”, o que ocorre em casos nos quais os padrões de brilho gerados pelo movimento na seqüência de imagens são constantes, como um caso de rotação de uma esfera uniforme avaliada por um sistema que estima o movimento a partir da sombra do objeto.



Outro caso no qual não há coincidência entre campo de movimento e fluxo óptico é o de um cilindro no qual foi desenhado um espiral. Este cilindro gira em torno de seu eixo vertical para a direita (Figura 7). Neste caso a velocidade aponta para a direita, como mostram os vetores do campo de movimento no cilindro do meio; todavia, a partir das representações nas imagens, o fluxo óptico calculado aponta “erroneamente” o movimento da imagem (para cima) e não o movimento real do cilindro (para direita).

3.5.3 Estimativas de fluxo óptico

3.5.3.1 Métodos existentes

Segundo Beauchemin & Barron [1995] é possível agrupar os algoritmos para estimativas de fluxo óptico em três classes: *métodos diferenciais baseados em intensidade*, *métodos de filtragem baseados em frequência* e *métodos baseados em correspondência*, embora existam métodos que podem ser incluídos em mais de uma classe e não haja clareza nos limites entre as classes. Com isso, percebeu-se que boa parte desses algoritmos pode ser “discutida”, em termos de três estágios de processamento [Barron *et al* 1994]:

- pré-filtragem ou suavização (filtros passa-baixa/passa-banda) para extrair a estrutura do sinal de interesse;
- extração de medidas básicas (derivadas espaço-temporais, por exemplo);
- integração destas medidas para produzir um campo de fluxo bidimensional.

Dessa maneira, nos parágrafos subseqüentes são feitas breves descrições das diferentes classes de algoritmos de estimativa de fluxo óptico. Vale ressaltar que o desempenho e a qualidade dos resultados dessas classes dependem fortemente do tipo de seqüência de imagens a ser analisada. Detalhes sobre desempenho em diversas seqüências de imagens, bem como pontos fortes e fracos das diferentes classes de métodos e suas análises podem ser encontrados em [Smith 1997; Barron *et al* 1994 e Beauchemin & Barron 1995].

Os métodos diferenciais podem ser classificados em globais ou locais, de primeira ou segunda ordem. Calculam a velocidade da imagem através das derivadas no espaço e no tempo de sua intensidade, uma vez que o domínio da imagem é considerado contínuo e, portanto, diferenciável. Métodos globais utilizam, além das derivadas, uma restrição adicional, normalmente um termo de suavização, enquanto que métodos locais usam informação das velocidades normais na vizinhança para realizar uma minimização de erro quadrático. Na verdade, o tamanho da vizinhança para obter uma estimativa da velocidade determina se o método é global ou local.

Métodos baseados em frequência são baseados no uso de filtros sintonizados em velocidade (“velocity-tuned filters”). Trabalhando no domínio de Fourier, estas técnicas conseguem estimar o movimento em imagens para as quais métodos de correspondência (“matching”) falhariam. Por exemplo, pode ser difícil detectar o movimento randômico de pontos através de métodos baseados

em correspondência, enquanto que no domínio da frequência, a energia resultante pode ser facilmente extraída para estimar o movimento.

Como a diferenciação numérica é muitas vezes impraticável em seqüências de poucos quadros ou em sinais com baixa relação sinal-ruído, métodos diferenciais ou baseados em frequência podem não ser apropriados. Métodos baseados em correspondência procuram características (como cantos, bordas e outras estruturas facilmente localizáveis em imagens 2D) e as acompanham quadro a quadro. Depois de escolhidas algumas características e encontrá-las em dois ou mais quadros consecutivos, estas características são comparadas (“*match*”) entre os quadros. No caso mais simples e comum, dois quadros são usados e dois conjuntos de características são “casados” para resultar em um único conjunto de vetores de movimento. Exemplos de cada uma das classes e mais detalhes são descritos por Tekalp (1995).

3.5.3.2 Comparações entre diferentes métodos

Em Barron *et al* (1994) constam os resultados de um estudo que compara o desempenho de alguns dos métodos de estimativa de fluxo óptico, enfatizando a precisão e a densidade de medidas. Nove técnicas, pertencentes às três classes acima mencionadas, foram implementadas, permitindo realizar inter-comparações em cada classe, bem como verificar o desempenho frente a técnicas conceitualmente diferentes tanto em seqüências de imagens reais quanto sintéticas.

Em termos gerais, Barron, Fleet *et al.* concluíram que:

- métodos diferenciais locais foram superiores aos métodos globais, tanto em precisão, quanto em eficiência, sendo mais robustos com relação a ruídos de quantização.
- métodos diferenciais de segunda ordem podem produzir mapas de fluxo precisos e relativamente densos. Tais métodos só têm problema de consistência para deformações geométricas (*zoom*) porque tendem a se degradar mais rapidamente do que os de primeira ordem. Em seqüências de imagens transladadas obtêm-se bons resultados.
- métodos baseados em frequência são sensíveis à presença de sobreposição de espectro na seqüência de imagens devido à sintonia em frequência dos filtros utilizados neste tipo de método, embora tenha alto custo computacional, por envolverem grande número de filtros.

- métodos baseados em correspondência produzem bons resultados quando tratam de movimentos com altas velocidades. Quando se tem deslocamentos de subpixels (menos de um pixel por quadro), o fluxo estimado é pobre e não corresponde ao real.

Galvin *et al* 1998 também conduziram estudo de desempenho de oito algoritmos de estimativa de fluxo óptico, seis dos quais já testados no estudo de Barron *et al* 1994. Neste caso, os algoritmos foram testados utilizando-se seqüências de imagens sintéticas, porém mais complexas do que as utilizadas no trabalho de Barron. Primeiro, foram gerados os valores base dos campos de movimento para as imagens escolhidas utilizando-se um “ray tracer” modificado. Os mapas de fluxo resultantes foram comparados com os mapas obtidos através dos diversos algoritmos estudados.

Tabela 1: Resultado de estudos de desempenho de diferentes métodos de estimativa de fluxo óptico. Quadros achurados indicam quais métodos foram avaliados em cada estudo.

| Método | | | Avaliado por | |
|--------------|---------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | Barron <i>et al</i> 1994 | Galvin <i>et al</i> 1998 |
| Classe | Desenvolvido por | | | |
| Diferenciais | 1ª ordem | Horn & Schunck | | bom |
| | | Lucas & Kanade | ótimo | ótimo |
| | 2ª ordem | Proesmans | | bom |
| | | Nagel | | |
| | | Uras | bom | |
| | Correspondência | Anandan | | |
| Singh | | | | |
| Camus | | | | |
| Frequência | Heeger | | | |
| | Waxman <i>et al</i> | | | |
| | Fleet & Jepson | | ótimo | |

Tabela adaptada de [Rittner 2004].

De maneira geral, as técnicas diferenciais obtiveram melhores resultados do que as técnicas baseadas em correspondência (Tabela 1), apesar de mostrarem-se mais suscetíveis ao problema da abertura. Contudo, nas cenas mais complexas, esta diferença não foi perceptível, indicando que talvez o problema da abertura não seja tão significativo na prática quanto na teoria.

Para a maioria das imagens o algoritmo baseado em Lucas & Kanade apresentou o melhor desempenho. Ele produz, segundo Galvin, McCane *et al*, de forma consistente, mapas de fluxo precisos, tem um baixo custo computacional e boa tolerância a ruído. Seu ponto fraco é a baixa densidade dos mapas de fluxo gerados por ele, em comparação com outros métodos.

3.5.4 O método das diferenças

Da Tabela 1 vê-se que o método diferencial desenvolvido por Lucas & Kanade [Lucas 1984], também denominado método das diferenças, foi o que apresentou melhor desempenho em ambos os estudos, o que levou a escolher este algoritmo para estimar o fluxo óptico nas séries de imagens de desintegração de comprimidos via BAC.

Considerando que uma imagem seja uma função $I(p)$ de um vetor p . O vetor p representa uma posição na imagem e $I(p)$ contém o valor do pixel naquela posição. Para imagens usuais, $I(p)$ é uma função com valores escalares normalmente definida para uma região retangular limitada.

Em estudos de movimento freqüentemente haverá necessidade de se comparar duas imagens I_1 e I_2 , portanto uma métrica de diferença entre imagens deverá ser utilizada. A mais comum destas, e a que será utilizada, é a norma Euclidiana, representada pelo símbolo E (erro) e definida por:

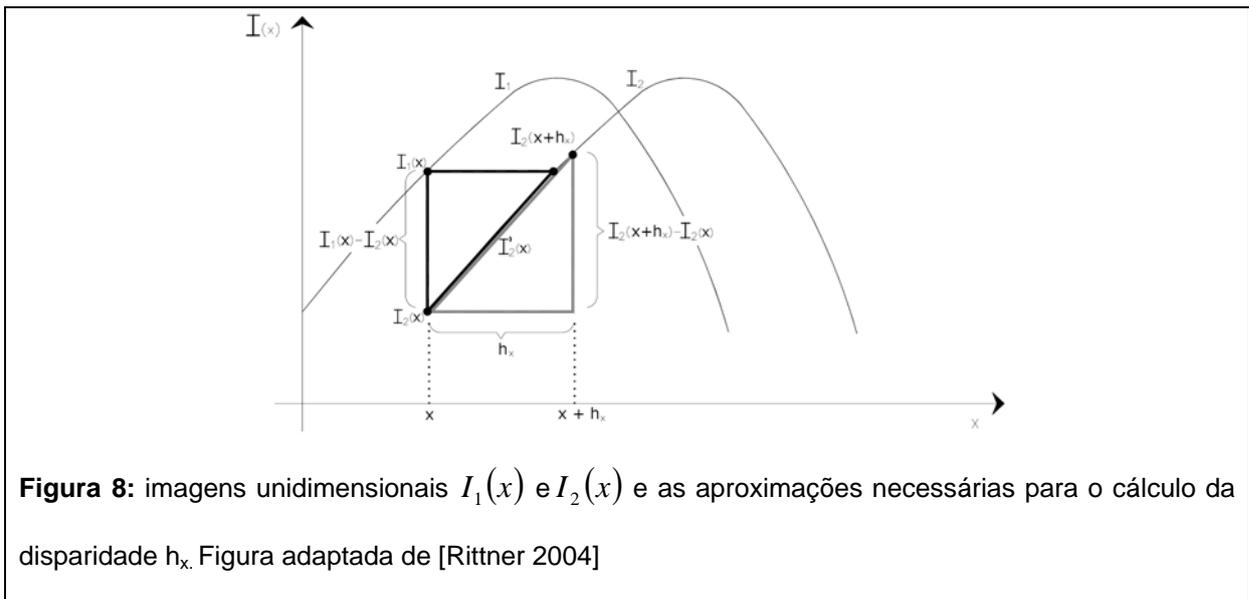
$$E = \sum_p (I_2(p) - I_1(p))^2 \quad 14$$

neste caso p varre toda a imagem, ou região dela, que está sendo comparada.

O problema tradicional de correspondência pode ser definido da seguinte forma: dadas duas imagens $I_1(p)$ e $I_2(p)$, sendo que $I_1(p) = I_2(p + h)$, determinar o vetor h de disparidade entre elas. Em diversas situações reais não é possível atender à relação apresentada e é necessário reformular o problema: encontrar o vetor h de disparidade de forma que $I_1(p)$ e $I_2(p + h)$ seja o mais próximo possível, ou seja, deseja-se encontrar um h que minimize determinada medida de

diferença entre elas. A resolução deste problema leva a determinar dois parâmetros globais, que são os componentes h_x e h_y do vetor de disparidade.

A Figura 8 ilustra as imagens unidimensionais $I_1(x)$ e $I_2(x)$ e as aproximações necessárias para o cálculo da disparidade h_x . Se as curvas $I_1(x)$ e $I_2(x)$ fossem contínuas, teríamos um h_x tal que $I_2(x + h_x) = I_1(x)$, porém como x assume valores discretos, $I_2(x + h_x) \cong I_1(x)$ e o que se deseja é justamente encontrar h_x que minimize tal diferença.



O método das diferenças é baseado na hipótese de que a diferença entre duas imagens $I_1(p)$ e $I_2(p)$ em um determinado ponto p pode ser explicada, por aproximação linear, pela disparidade entre as imagens e pelo gradiente espacial de intensidade da imagem:

$$I_1(p) - I_2(p) \approx h_x D_x I_2(p) - h_y D_y I_2(p) \quad 15$$

em que h_x e h_y são os componentes dos vetor disparidade \vec{h} e D_x e D_y denotam diferenciação parcial em relação a x e y . Sendo necessários pelo menos dois pontos p para obter solução única, aplica-se uma técnica de minimização do erro quadrático permitindo combinar mais pontos que parâmetros, minimizando efeitos de ruído e otimizando a aproximação da equação 15:

$$\sum_p (I_1(p) - I_2(p) - h_x D_x I_2(p) - h_y D_y I_2(p))^2 \quad 16$$

Durante a minimização, a escolha do conjunto de pontos usados no somatório da equação 16 é feita baseada no problema a ser resolvido: se forem desejados parâmetros globais do movimento,

combinam-se informações da imagem inteira; se forem desejados parâmetros locais, combinam-se informações da vizinhança de um pixel. Todavia, o algoritmo de Lucas & Kanade possui algumas variantes para estimar o fluxo óptico (ponto-a-ponto, média, mínimo erro quadrático e mínimo erro quadrático ponderado).

Neste trabalho, foram utilizados apenas dois dos algoritmos para estimar o fluxo óptico a partir do método das diferenças, a saber: ponto-a-ponto e média.

O algoritmo de ponto-a-ponto é a forma mais simples, e menos eficaz, de estimativa de fluxo óptico. Ela parte de duas imagens $I_1(x)$ e $I_2(x)$ que estão relacionadas por:

$$I_1(x) = I_2(x + h) \quad 17$$

em que se deseja encontrar a disparidade h . Utilizando uma expansão em série de Taylor, com truncamento dos termos de ordem superior a dois, tem-se:

$$I_1(x) = I_2(x + h) \approx I_2(x) + hI_2'(x) \quad 18$$

então a disparidade h pode ser expressa como:

$$h \approx (I_1(x) - I_2(x)) / I_2'(x) \quad 19$$

Como na equação 19 acima se utiliza a derivada I_2' e temos somente valores discretos de I_2 , a derivada tem de ser estimada a partir de uma diferença (por isso “método das diferenças”). A diferença de valores de pixels da imagem, associada à derivada da imagem (que também foi estimada por uma diferença), leva à determinação da disparidade entre as imagens avaliadas. Como a disparidade é dependente de x , deve-se reescrever a equação 18 como:

$$I_1(x) = I_2(x + h(x)) \approx I_2(x) + h(x)I_2'(x) \quad 20$$

e, portanto:

$$h(x) \approx (I_1(x) - I_2(x)) / I_2'(x) \quad 21$$

de modo que a estimativa da disparidade pode ser definida como:

$$\hat{h}(x) = (I_1(x) - I_2(x)) / I_2'(x) \quad 22$$

O algoritmo de média pode ser utilizado para reduzir a imprecisão da estimativa apresentada na equação 22, em que se pode considerar a média de um grupo de valores de h obtidos para

diferentes valores de x . Ao considerar um método local, a equação 23 considera somente os pixels da região avaliada e então gera um “mapa de disparidades:

$$\hat{h}(x) = \frac{1}{N} \sum_S \frac{I_1(x) - I_2(x)}{I_2(x)} \quad 23$$

em que N é o número de pixels contido na vizinhança S de um pixel da imagem (dada uma definição de vizinhança – vizinhos de quatro, de oito ou um bloco de dimensão menor que a imagem). Se a vizinhança S corresponde à totalidade da imagem, tal relação cria um parâmetro h válido para todos os valores de x .

Todavia, tais relações só podem ser consideradas precisas quando o valor de h for pequeno ou I_2 for praticamente linear, uma vez que se h for grande, ocorrerão imprecisões na diferenciação e se I_2 não for linear, podem ocorrer “ponderações” diferentes na divisão da equação 22. Para aplicar esses algoritmos é necessário garantir também que as diferenças nos níveis de cinza são devidas somente ao movimento e não há diferenças devido à iluminação, reflexos etc, e que fluxo óptico é constante dentro do bloco; e que os deslocamentos são pequenos.

Capítulo 4:

Metodologia

"O que vemos não é a natureza em si, mas a natureza submetida ao nosso modo peculiar de interrogá-la."

Werner Karl Heisenberg, físico alemão.

4.1 Preparação das Formas Farmacêuticas Sólidas e Protocolo de Medidas *in vitro*

Para a realização deste trabalho, foram utilizados comprimidos ($\phi = 10$ mm) preparados por compressão direta de 1,00 g de ferrita (MnFe_2O_3) e 0,60 g de excipientes que foram revestidos por solução de polímero gastrossolúvel Eudragit[®] E100 (Röhm) A ferrita é um material inerte com alta susceptibilidade magnética que não é absorvido pelo trato gastrintestinal, inócuo ao organismo e, portanto, desprovido de efeitos colaterais [Corá *et al* 2006b] e foi utilizada para conferir aos comprimidos a característica de um marcador magnético (MM).

Para as medidas *in vitro* foi posicionado um recipiente contendo 1,0 litro de solução simulando o pH gástrico (HCl 0,1N; pH 1.2, 36,5°C) próximo ao sistema de BAC multi-sensores. Com o sistema montado, um comprimido magnético será inserido no recipiente e os sinais registrados concomitantemente até que se atinja um estado no qual nenhum resíduo das FFS testadas permaneça no recipiente de teste, salvo fragmentos insolúveis de revestimento e traçador magnético.

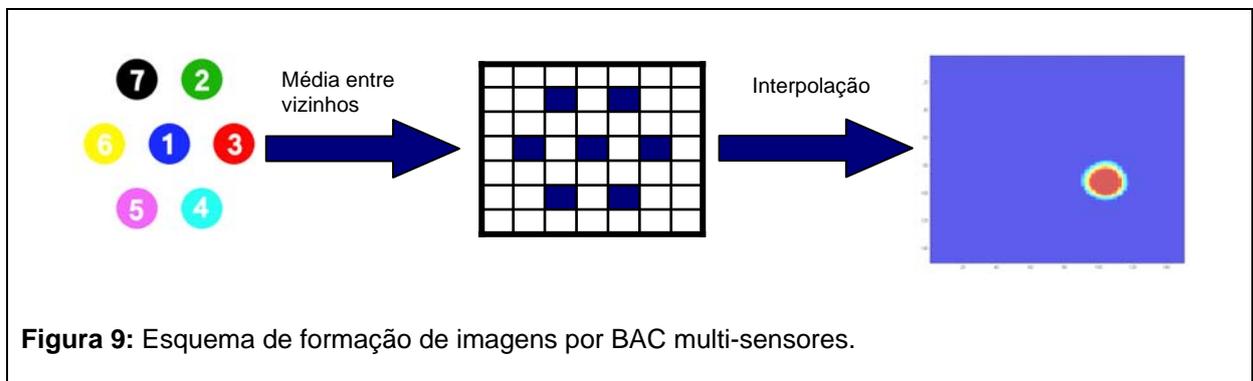
4.2 Protocolos de processamento digital de sinais e imagens

Os sinais obtidos pelo sistema de BAC com multi-sensores são representados por matrizes numéricas temporais, isto é, são registros temporais magnéticos amostrados na frequência de aquisição de 10 Hz, os quais são digitalizados e armazenados em formato ASCII. Em seguida os sinais são submetidos a um filtro passa-baixa com frequência de corte de 150 mHz, a fim de retirar o ruído ambiental do sinal.

Para obter as imagens magnéticas, foi calculada uma matriz primária com sete pontos (cada um oriundo de um canal), efetuando-se uma média em períodos de três segundos, considerando

nulos os pontos localizados lateralmente a três centímetros dos sensores mais externos, procedimento este justificado pelo perfil de sensibilidade do sistema do sistema [Corá *et al* 2005b].

Deste modo, foi construída uma matriz correspondendo a uma área de 16x16 cm² (área de abrangência dos sensores – área sensível). Essas matrizes “primárias” foram interpoladas (256 x 256) pelo método *spline* gerando uma imagem primitiva (figura 9). A partir deste procedimento foram aplicadas rotinas apropriadas para obter as imagens das formas farmacêuticas magnéticas *in vitro*. Estas rotinas consistiram apenas na subtração do *background* e ajustes de brilho e contraste (apêndices deste trabalho), procedimentos implementados em ambiente MatLab[®] (Mathworks, Inc.).



4.3.3 Restauração das imagens magnéticas

Com a necessidade de variar os parâmetros do filtro de Wiener paramétrico generalizado (equação 13), o algoritmo implementado para a restauração das imagens envolvia as seguintes etapas:

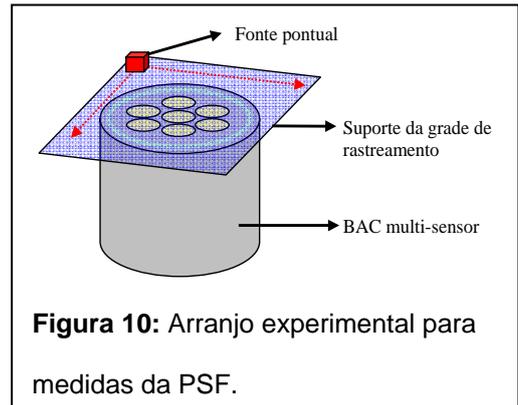
- dobrar o tamanho da imagem com espelhamento, para evitar problemas com a convolução circular implementada pelo Matlab[®];
- estimar ruído;
- calcular as transformadas de Fourier da imagem, da PSF e do ruído;
- calcular as partes pseudo-inversa e redutora de ruído do filtro de Wiener considerando os parâmetros de entrada α , β e γ ;
- calcular o espectro de Wiener e deconvoluir a imagem;
- descartar as linhas e colunas acrescentadas no início do algoritmo e exibir as imagens;

A fim de buscar melhores resultados para as imagens filtro de Wiener, adotou-se também um ajuste de brilho/contraste logo após a restauração das imagens. Esse procedimento é resultado de análises visuais (subjetivas) de imagens de diferentes fantomas, tomando-se o cuidado para não

prejudicar, isto é, cometer erros sobre quantificação real das dimensões dos fantasmas, nem levar ao surgimento de artefatos.

4.3.3.1 Medidas da PSF

Para as medidas de PSF, utilizou-se o arranjo experimental da figura 10 para obter os resultados. Nesta figura, o suporte para a grade de rastreamento foi uma placa de vidro comum com espessura de, aproximadamente, 3 mm. A grade de rastreamento possuía pontos igualmente espaçados a cada 1 cm e sua posição era fixada de modo a garantir que o ponto central da grade correspondesse ao centro do sistema. A fonte pontual era então deslocada em x e y para a coleta de dados em cada um dos pontos da grade.



Feito o rastreamento, a matriz de pontos era submetida aos mesmos procedimentos de formação da imagem da BAC (inserção em uma matriz maior, interpolação, descarte de uma linha e uma coluna) além da normalização, para garantir a veracidade da equação 3.

4.3.3.2 Qualidade das imagens

A qualidade de uma imagem médica é determinada pelas características físicas do objeto de estudo ("voluntário") - dada a variabilidade natural entre um voluntário e outro, pelo método de imagem e características do equipamento (limites de detecção de características físicas a ser observada no paciente) e pelo operador do sistema (responsável por aproveitar as informações contidas na imagem para um diagnóstico correto) [Tapiovaara 1993].

A qualidade das imagens médicas depende mais de uma abordagem visual (subjetiva) do que de parâmetros quantitativos que podem ser medidos em uma imagem, tais como contraste, borramento, artefatos, distorção e ruídos, que são de igual ou maior importância para análise de imagens [Sprawls 1995].

Neste trabalho, entretanto, a qualidade das imagens foi abordada em termos visuais por comparação entre imagens resultantes dos diferentes processos computacionais a que foram

submetidas as imagens originais e através da quantificação da área interna da imagem magnética obtida antes e após o processamento. Em medidas com fantasmas, podem ser minimizados os efeitos subjetivos, melhorando os parâmetros envolvidos nos processamento e comparando características físicas, que no estudo atual são, principalmente, as dimensões das formas farmacêuticas, com os valores reais mensurados sobre o objeto. De outra forma, conhecido as dimensões do objeto (área), através da imagem restaurada, comparam-se os valores reais com os obtido pela quantificação da imagem.

4.3.4 Segmentação de imagens e obtenção de curvas de evolução temporal da área

Com a imagem restaurada em mãos, era necessário calcular a área da imagem, tarefa para a qual foi implementado um algoritmo que envolvia as seguintes etapas:

- detectar as bordas da imagem (com o operador Canny ou Prewitt);
- dilatar as bordas e preencher a área contida no interior das bordas;
- calcula a área (“conta” o número de pixels correspondentes à imagem segmentada e multiplica pela área unitária do pixel);
- registra o valor da área e exibe a imagem os perímetros da segmentada sobreposta à imagem de entrada .

Finalizada a segmentação de todas as imagens de uma seqüência, os valores individuais de área armazenados anteriormente eram “plotados” em função do tempo e a primeira derivada em função do tempo dessas curvas era calculada, a fim de obter informações sobre a “velocidade de desintegração” das FFS.

4.3.5 Estimativas de fluxo óptico

Da Tabela 1 vê-se que o método diferencial desenvolvido por Lucas & Kanade foi o que apresentou melhor desempenho em ambos os estudos, o que levou a escolher este algoritmo para estimar o fluxo óptico nas séries de imagens de desintegração de comprimidos via BAC.

Para as estimativas de fluxo óptico, foram tomadas imagens de desintegração de um comprimido prensado a 5000 lb/pol² (50 N). Essas imagens correspondiam às quatro fases da desintegração: dissolução de revestimento, início da desintegração, fim da desintegração e estabilização do material.

Para cada par de imagens foi computado o fluxo óptico onde se adotou a implementação realizada por [Rittner 2004] a fim de reduzir o tempo de implantação das rotinas e dedicar o tempo restante para o caso específico da desintegração de formas farmacêuticas sólidas. Nesta implementação, tomava-se uma região de interesse da imagem e então eram calculados os vetores de fluxo óptico para cada bloco desta região. O algoritmo envolvia os seguintes passos:

- definir as coordenadas da região de interesse;
- calcular gradientes espaciais e temporais;
- calcular o fluxo óptico (Lucas & Kanade via algoritmos de média);
- exibir as imagens e os vetores de fluxo óptico para a região de interesse.

Em seguida, calculava-se o módulo máximo dos vetores de fluxo óptico e então se dividia o mapa resultante em três sub-mapas: alta intensidade (módulo dos vetores maior ou igual a 80% do módulo máximo), baixa intensidade (módulo dos vetores menor ou igual a 20 % do módulo máximo) e média intensidade (vetores cujo módulo estava entre 20 e 80% do módulo máximo naquela imagem).

Outro passo para análise dos resultados deu-se quando eram considerados os vetores resultantes (soma vetorial de todos os vetores de um mapa de fluxo) de cada um dos pares de imagem avaliados. Para isso, cada um dos vetores resultantes foi normalizado pelo módulo máximo do mapa correspondente e apresentado num gráfico polar. A análise desses resultados deu-se então em função da magnitude e da direção de cada vetor.

Capítulo 5:

Resultados

"Dados! Dados! Preciso de dados! Não posso fazer tijolos sem barro!"

Arthur C. Doyle, escritor britânico, em *As faias acobreadas*

O esquema adotado neste projeto para aquisição e processamento das imagens biomagnéticas é apresentado na figura 11. Assim, um conjunto de imagens foi quantificado após diferentes etapas do processamento para comparação entre os valores de área e, conseqüentemente, entre as curvas de desintegração das formas farmacêuticas. Os resultados obtidos para cada bloco desse diagrama serão apresentados nos tópicos abaixo.

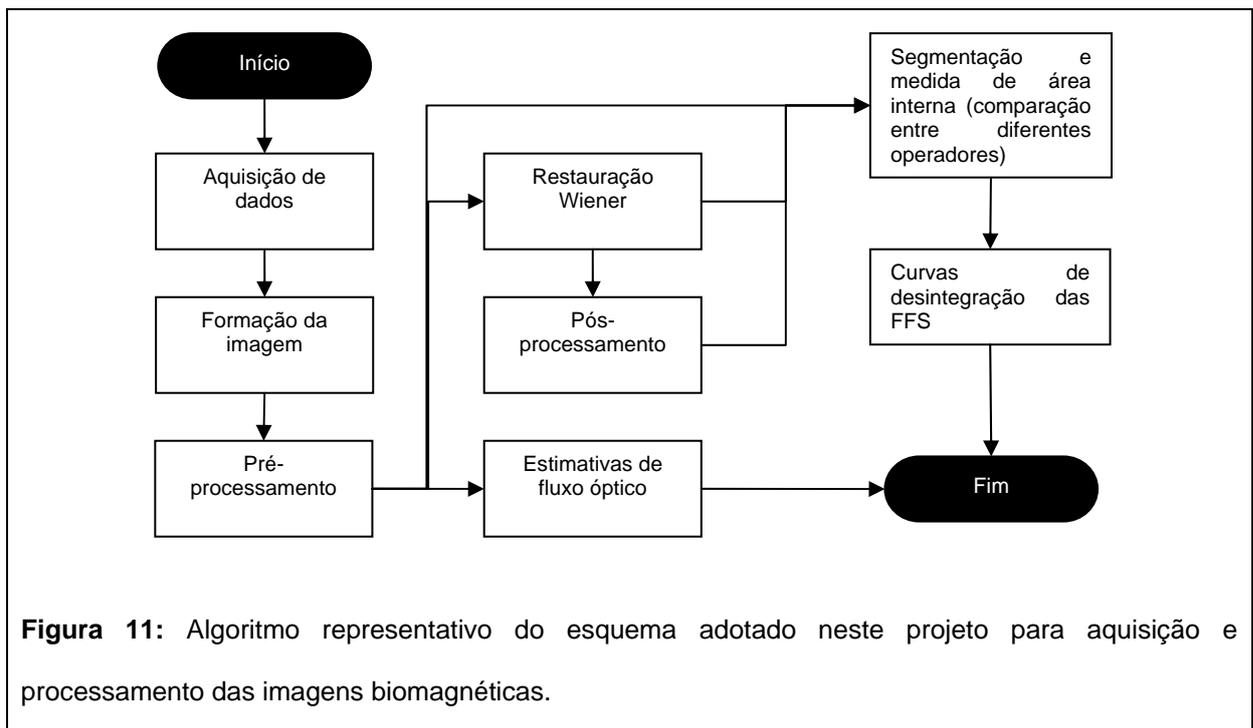


Figura 11: Algoritmo representativo do esquema adotado neste projeto para aquisição e processamento das imagens biomagnéticas.

5.1 Estudo e otimização das rotinas de geração de imagens.

O processo de formação de imagens é apresentado no algoritmo da figura 12, no qual foram realizadas variações no tamanho da imagem para interpolação, no tipo e número de interpolações. Esta figura representa os blocos de tomada de decisões e a lógica empregada do processo geral.

As variações foram iniciadas pelo método de interpolação, procedimento adotado para aumentar a resolução espacial da imagem, onde foram utilizados os quatro métodos possíveis dentro do comando *interp2*: *linear* (Bilinear interpolation), *spline* (Cubic spline interpolation), *cubic* (Bicubic interpolation) e *nearest* (Nearest neighbor interpolation). No algoritmo original foi incluído um passo de normalização, garantindo mesma configuração de brilho/contraste para comparação entre imagens.

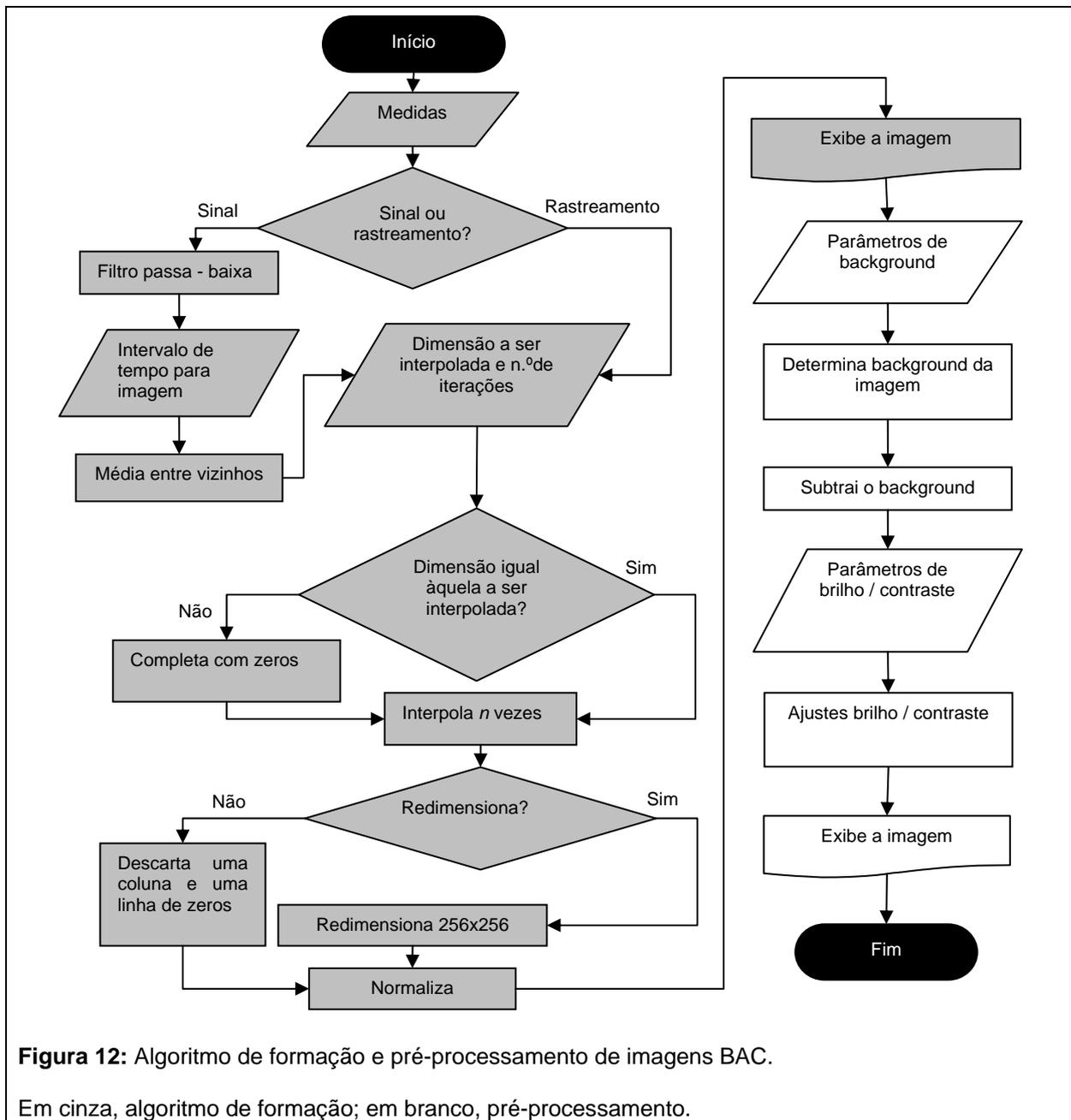


Figura 12: Algoritmo de formação e pré-processamento de imagens BAC.

Em cinza, algoritmo de formação; em branco, pré-processamento.

Como as imagens utilizadas têm dimensão 256x256, é necessário fazer interpolações até que a dimensão da matriz interpolada seja próxima ao desejado. Para tanto foram realizados testes no número de interpolações e dimensão inicial das matrizes, sendo os resultados apresentados na tabela 2.

No mesmo algoritmo da figura 12 foi inserida também uma opção para evitar o redimensionamento (*imresize*) da imagem, já que este procedimento nada mais é do que uma nova interpolação. Conseqüentemente, evitar o redimensionamento livra o algoritmo de alguns erros de truncamento da interpolação. Para tanto, convencionou-se eliminar a primeira linha e a primeira coluna da matriz 257x257, o que não altera a imagem (por serem ambas compostas somente por zeros). Testes de interpolação em cascata, onde os vários tipos de interpolação eram combinados não apresentaram resultados significativos.

Tabela 2: Variação no tamanho da matriz para interpolação e no número de iterações no processo de formação de imagens.

| Dimensão inicial | Iterações | Dimensão interpolada |
|------------------|-----------|----------------------|
| 20x20 | 3 | 153x153 |
| | 4 | 305x305 |
| 25x25 | 3 | 193x193 |
| | 4 | 385x385 |
| 30x30 | 3 | 233x233 |
| 33x33 | 3 | 257x257 |

A figura 13 ilustra algumas imagens de comprimidos *in vitro* empregando-se diferentes métodos de interpolação. Observa-se que para a geometria das formas farmacêuticas sólidas as interpolações *spline* e *cubic* fornecem melhores resultados, com menor distorção.

O pré-processamento utilizado neste trabalho consistiu na subtração de background da imagem e ajustes brilho/contraste. Para encontrar o *background*, utilizou-se a rotina *imopen.m* que faz operações morfológicas sobre a escala de cinza ou imagem binária nos elementos “estruturais” da

imagem (“*structuring element*”), que são obtidos pela rotina *strel.m*. A subtração é realizada pelo comando *imsubtract*, dados a imagem e o fundo.

Os ajustes de brilho e contraste foram obtidos através da rotina *imadjust.m*, que ajusta as intensidades da imagem limitando os valores de entrada a um intervalo e redistribui as intensidades entre esse intervalo num outro intervalo fornecido também pelo usuário do sistema. Subtraído o background e feitos os ajustes, a imagem está pronta para ser processada pelo filtro de Wiener.

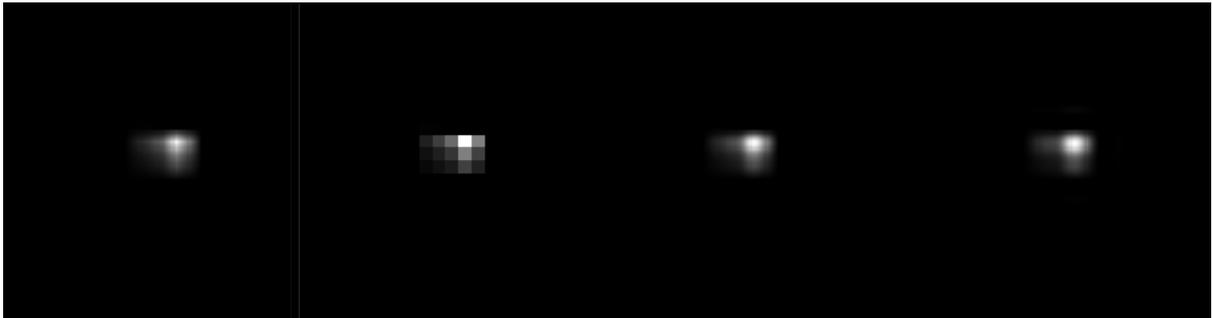


Figura 13: Imagens de comprimidos *in vitro* empregando-se diferentes métodos de interpolação. **a)** “linear” **b)** “nearest” **c)** “cubic” **d)** “spline”

5.2 Medidas da função de espalhamento (PSF)

A figura 14 que representam o comportamento espacial da função de espalhamento quando é modificada a distância fonte-sensor. Considerando que a distância média entre o sensor e o objeto do qual se deseja obter imagens seja de aproximadamente 30 mm, a função de espalhamento (PSF) do sistema BAC assume a forma da figura 14.d que, devidamente normalizada (de modo que a equação 3 seja verdadeira) assume a forma da figura 15.a.

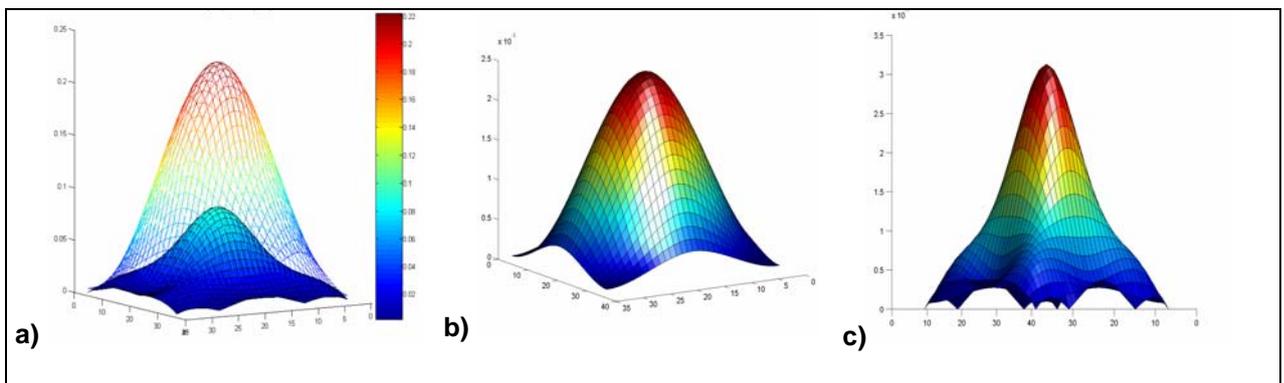
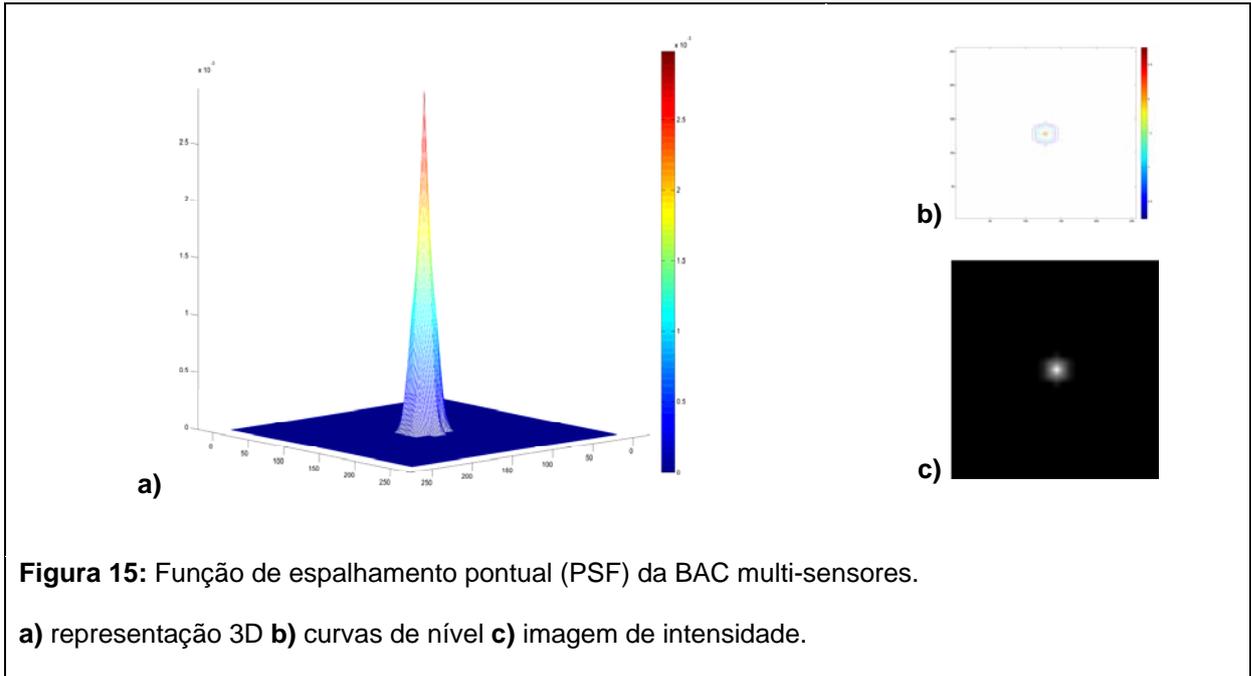


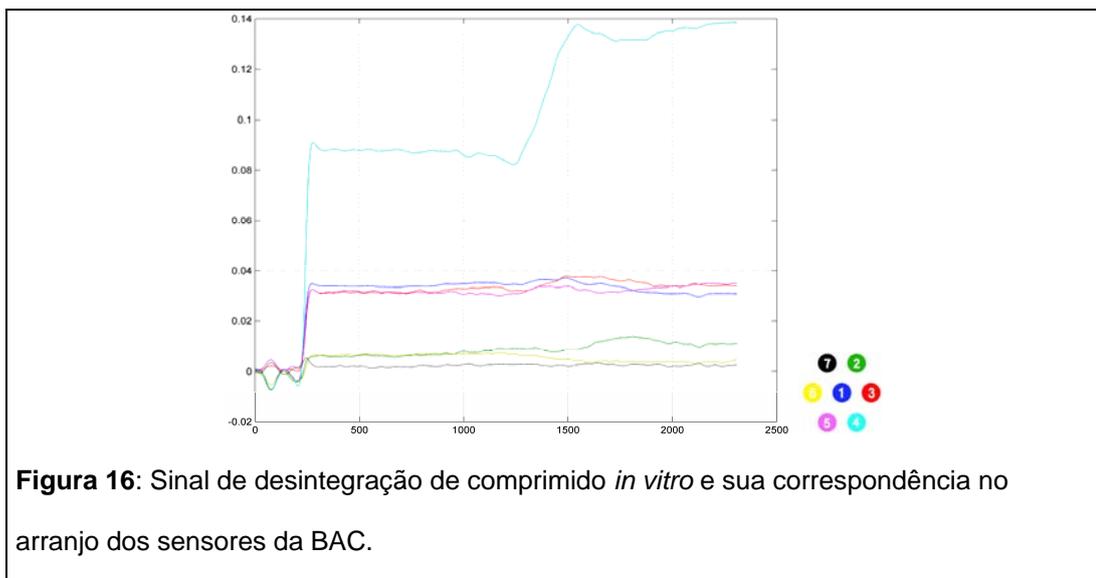
Figura 14: Comportamento espacial da PSF em função da distância fonte-sensor;

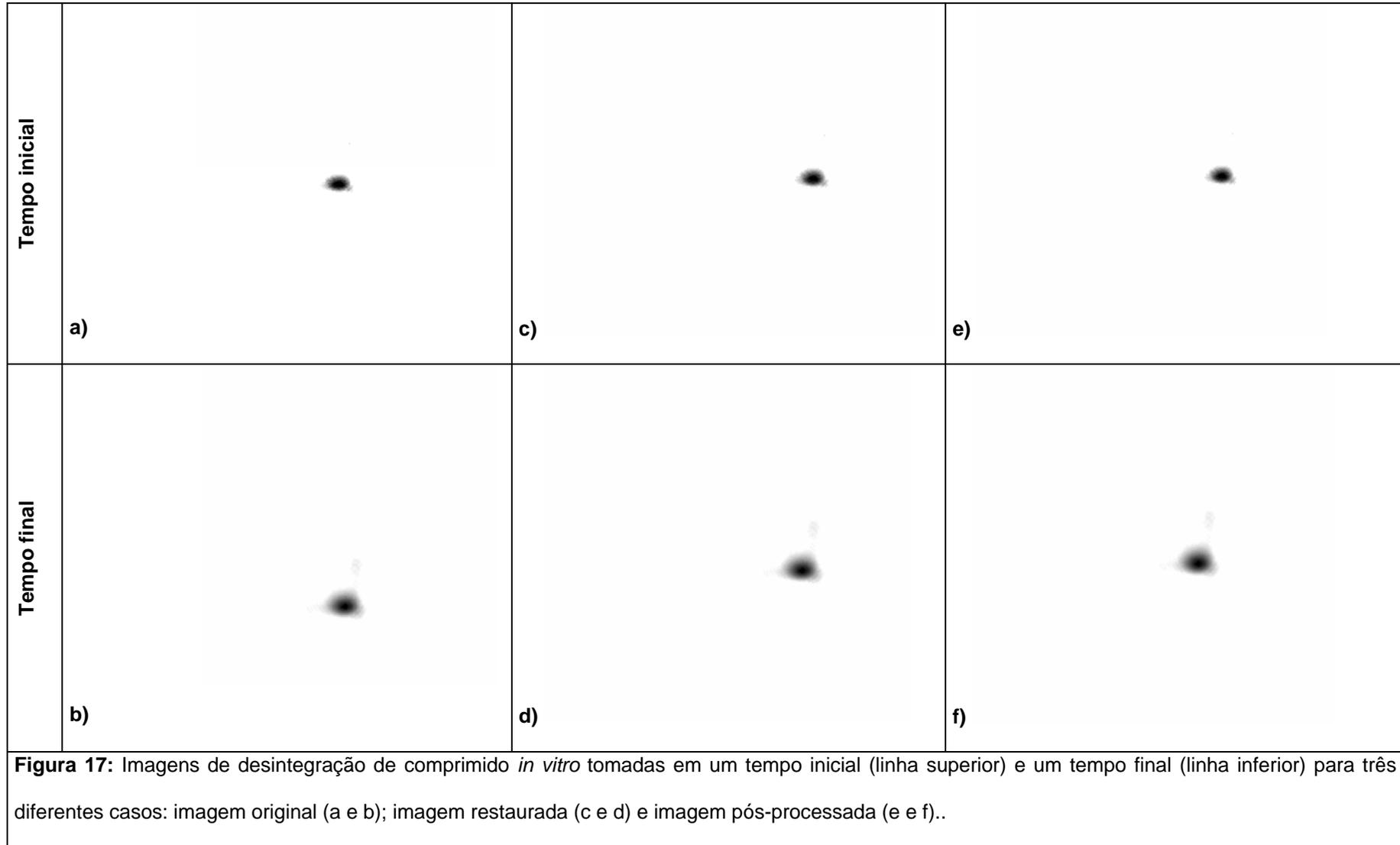
a) Comparação entre as intensidades e perfis das funções de espalhamento em função da distância do sensor. Acima, a PSF a 3 mm de distância e, abaixo, a PSF a 30 mm com intensidade multiplicada por 5. **b)** PSF a 3mm do sistema **c)** PSF a 30 mm do sistema.



5.3 Implementação de filtros restauradores e aplicação sobre as imagens de comprimidos

A figura 16 apresenta o sinal de um comprimido em desintegração durante um teste *in vitro*. A figura 17 apresenta as imagens originais, restauradas e pós-processadas para o período de dissolução do revestimento (tempo inicial) e estabilização de material (tempo final).





5.4 Segmentação e estimativa de área das imagens

Os resultados para segmentação das imagens da figura 17 através de diferentes operadores e os respectivos valores de área medidos são apresentados nas figuras e tabela abaixo:

Tabela 3: Área da imagem original, restaurada e do pós-processada para desintegração de comprimidos *in vitro* usando operadores Canny e Prewitt.

| Tempo (s) | Área (pixels) | | | | | |
|-----------|---------------|---------|--------|---------|-------------------|---------|
| | Original | | Wiener | | Pós-processamento | |
| | Canny | Prewitt | Canny | Prewitt | Canny | Prewitt |
| 45 | 259,9 | 485,0 | 260,0 | 493,0 | 249,2 | 187,0 |
| 112 | 259,9 | 407,4 | 280,0 | 427,0 | 280,2 | 186,1 |
| 147 | 682,1 | 977,2 | 336,0 | 110,3 | 336,0 | 282,8 |
| 155 | 549,0 | 1001 | 311,0 | 241,1 | 311,1 | 308,2 |
| 210 | 648,6 | 925,4 | 3778 | 4531 | 334,9 | 277,5 |

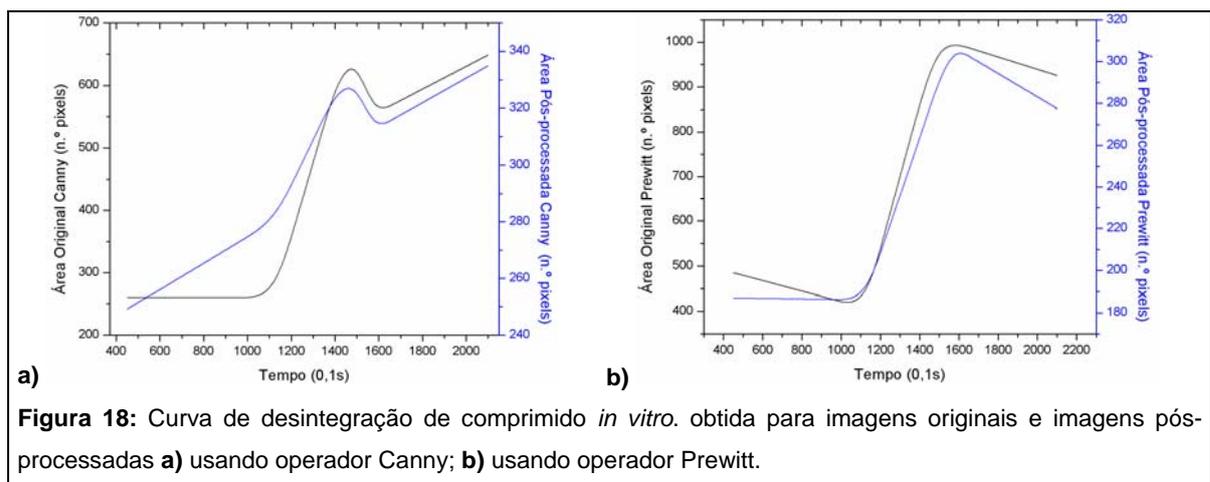


Figura 18: Curva de desintegração de comprimido *in vitro*. obtida para imagens originais e imagens pós-processadas **a)** usando operador Canny; **b)** usando operador Prewitt.

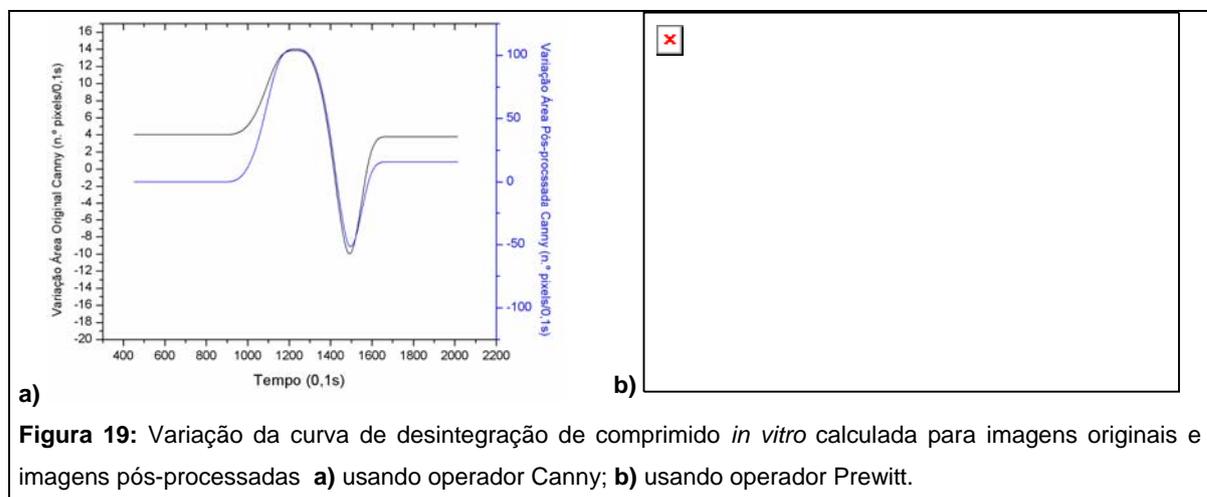
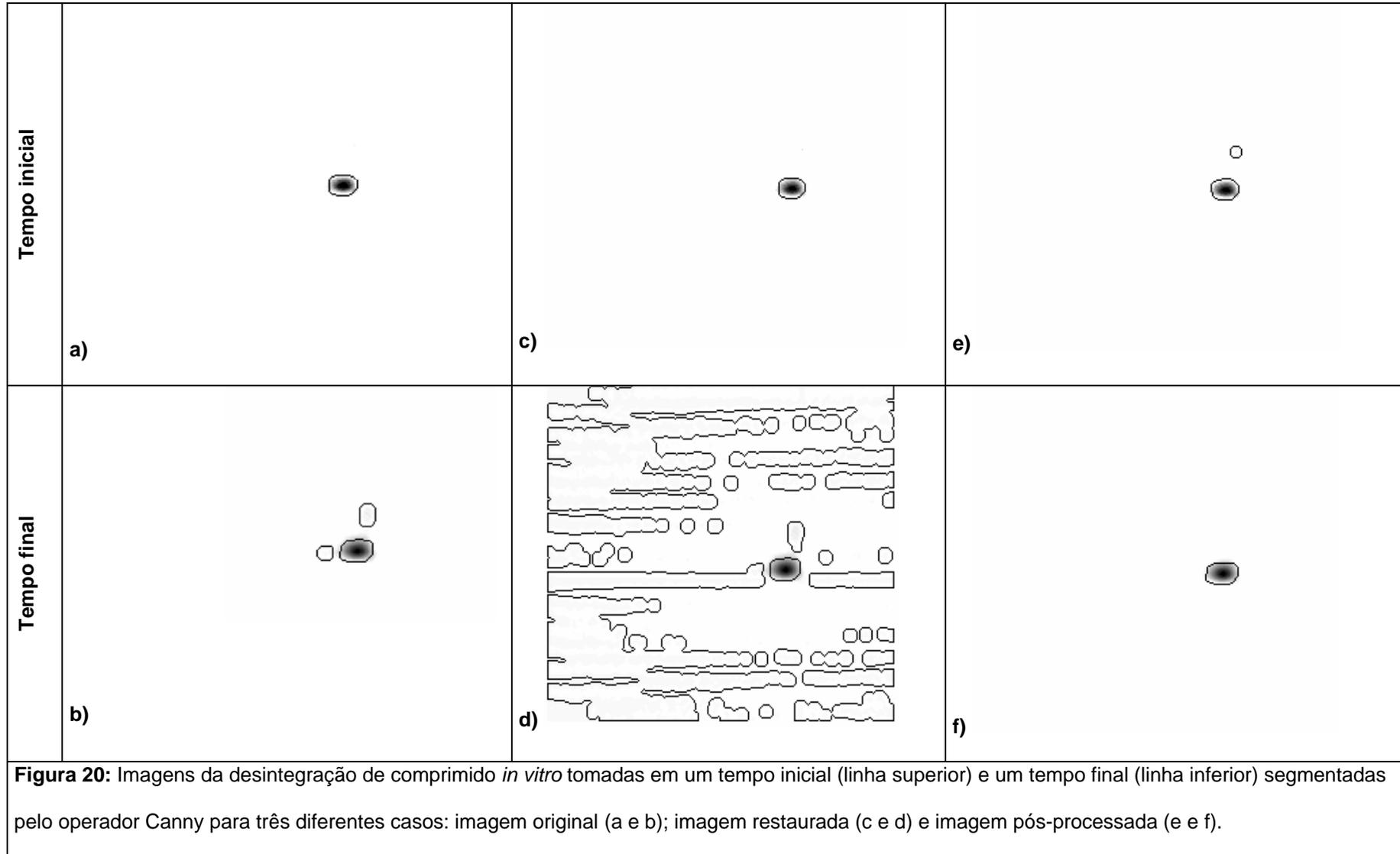


Figura 19: Variação da curva de desintegração de comprimido *in vitro* calculada para imagens originais e imagens pós-processadas **a)** usando operador Canny; **b)** usando operador Prewitt.



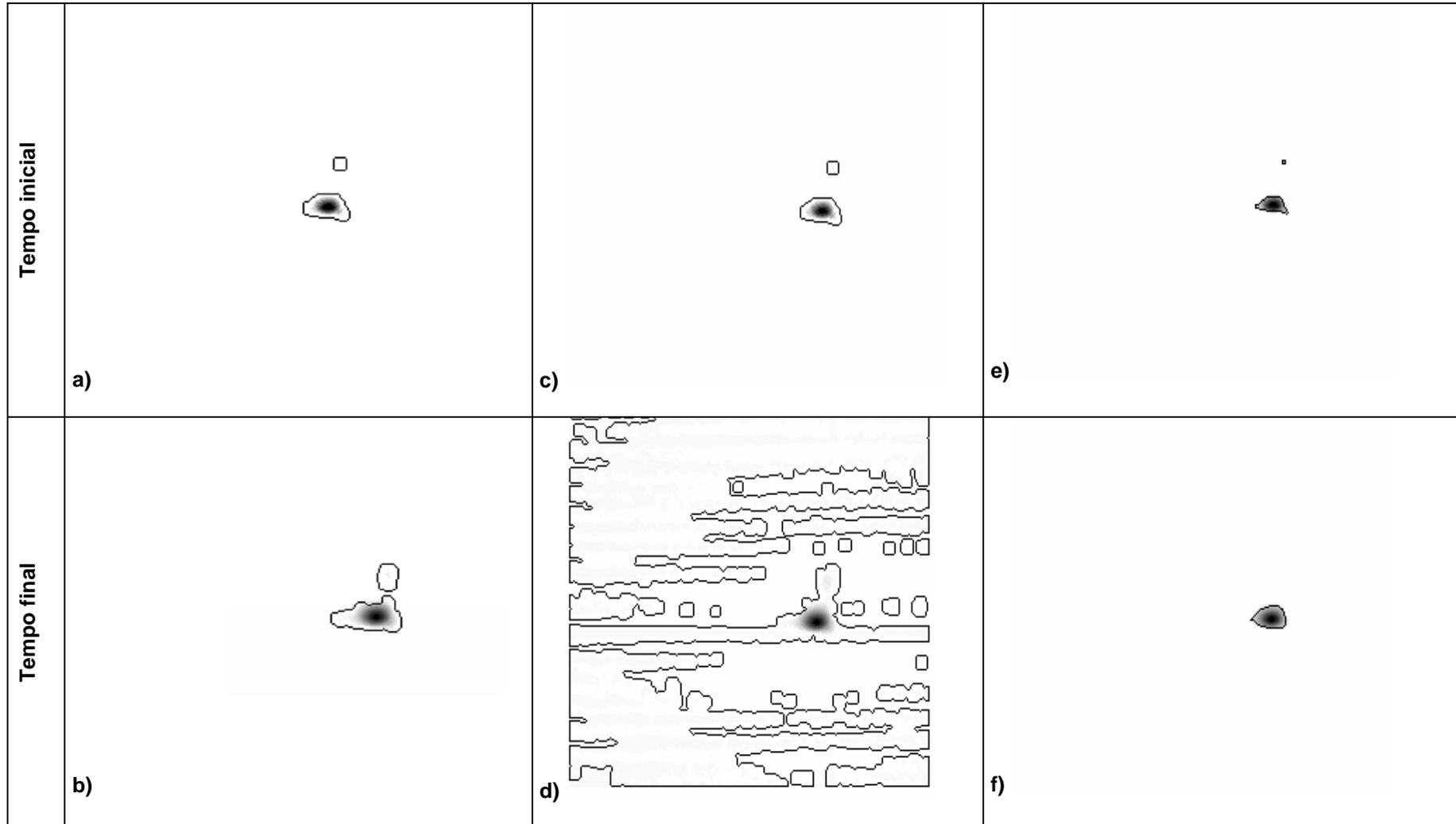
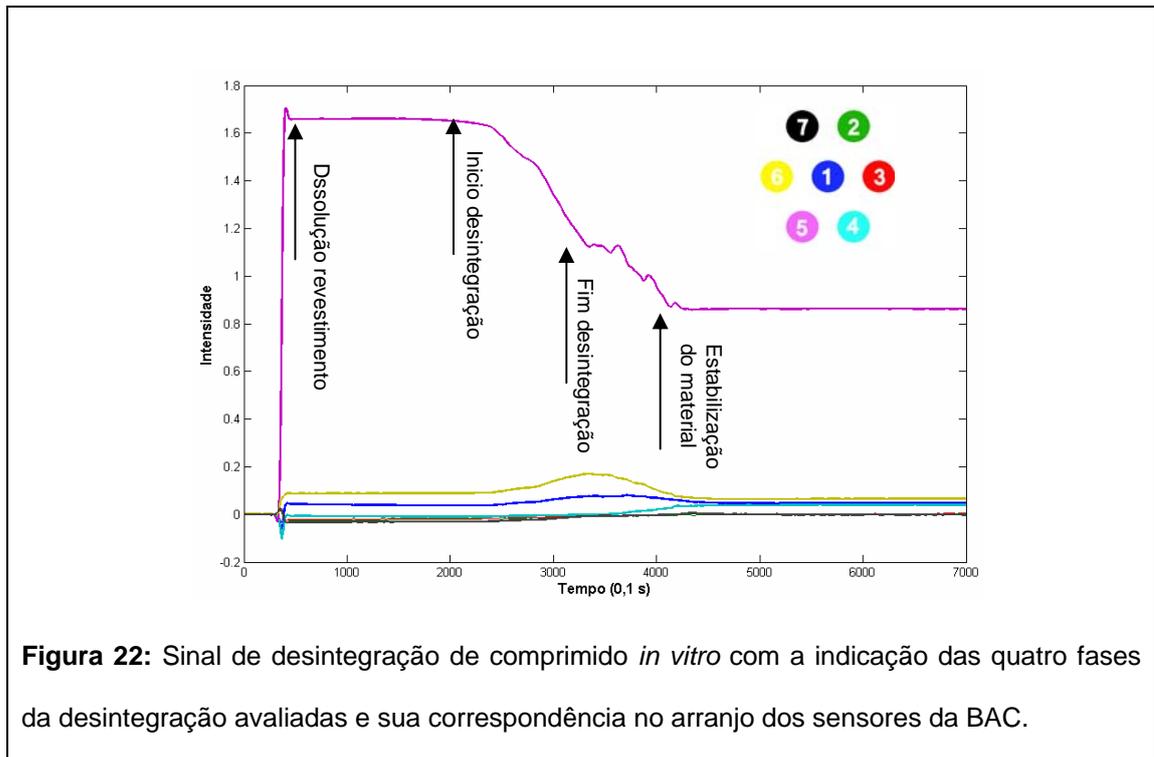


Figura 21: Imagens da desintegração de comprimido *in vitro* tomadas em um tempo inicial (linha superior) e um tempo final (linha inferior) segmentadas pelo operador Prewitt para três diferentes casos: imagem original (a e b); imagem restaurada (c e d) e imagem pós-processada (e e f).

5.5 Estimativas de movimento (fluxo óptico)

A figura 22 ilustra o sinal coletado durante a desintegração de um comprimido *in vitro* com a indicação das quatro fases da desintegração avaliadas e a correspondência de cores ao arranjo espacial dos sensores da BAC.



As figuras que se seguem são divididas em quatro partes: acima à esquerda aparecem as imagens avaliadas (imagens 1 e 2); acima à direita o mapa de fluxo obtido e abaixo uma composição da região de interesse das imagens 1 (ao fundo) e 2 (contornos em branco) associada aos sub-mapas de fluxo de alta intensidade (verde), média intensidade (vermelho) e baixa intensidade (rosa).

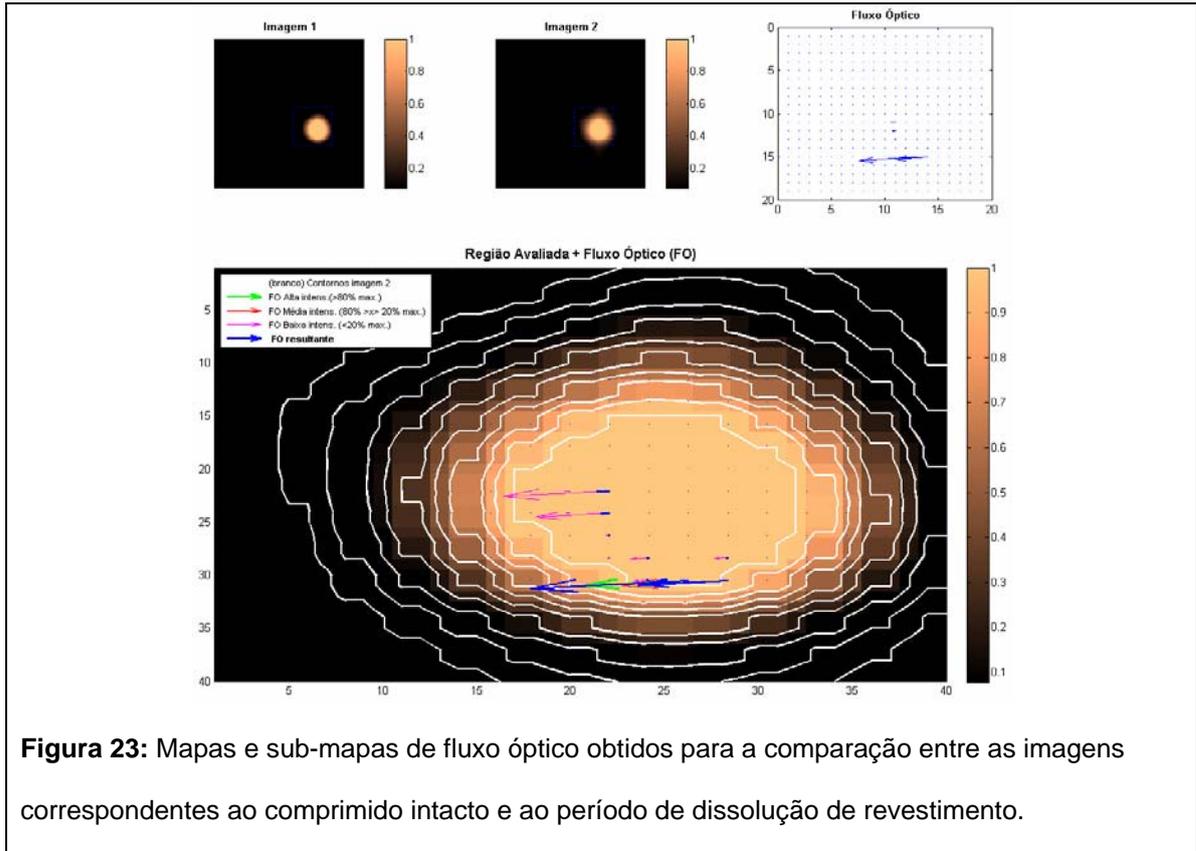


Figura 23: Mapas e sub-mapas de fluxo óptico obtidos para a comparação entre as imagens correspondentes ao comprimido intacto e ao período de dissolução de revestimento.

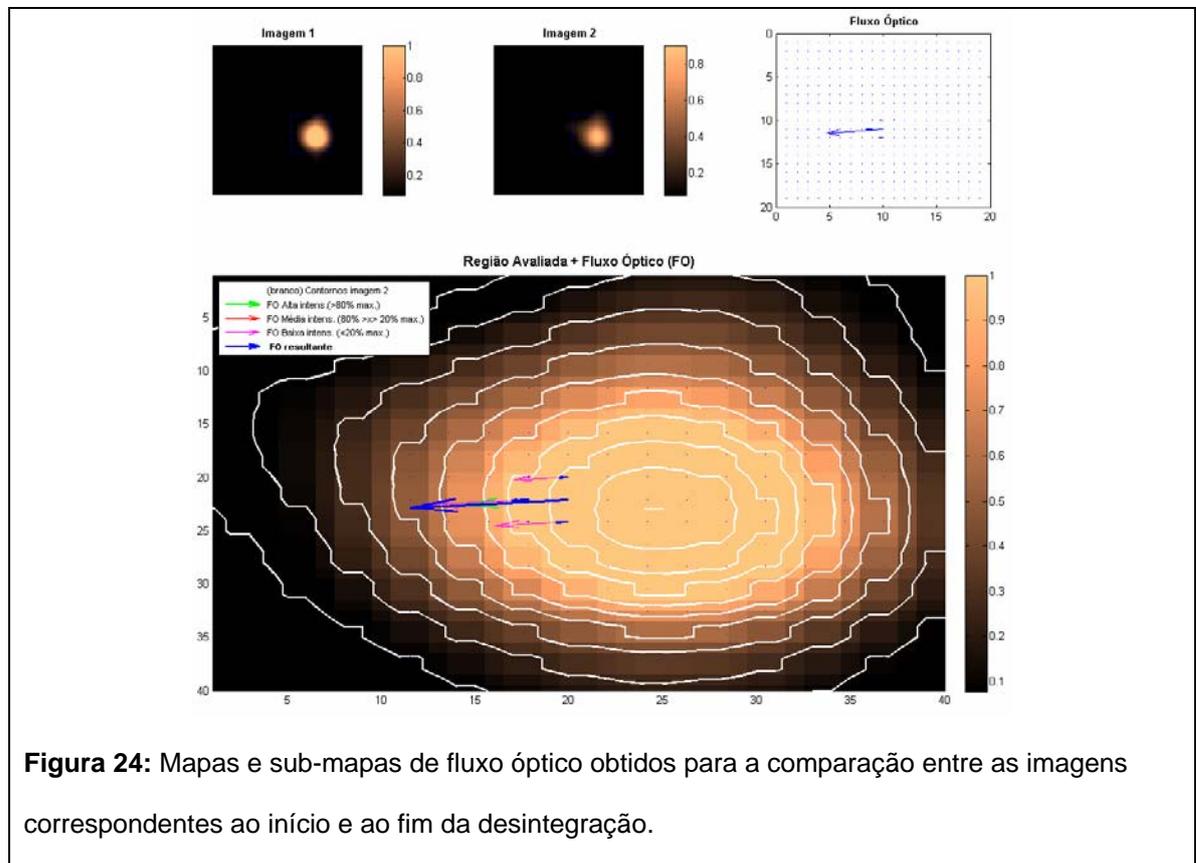
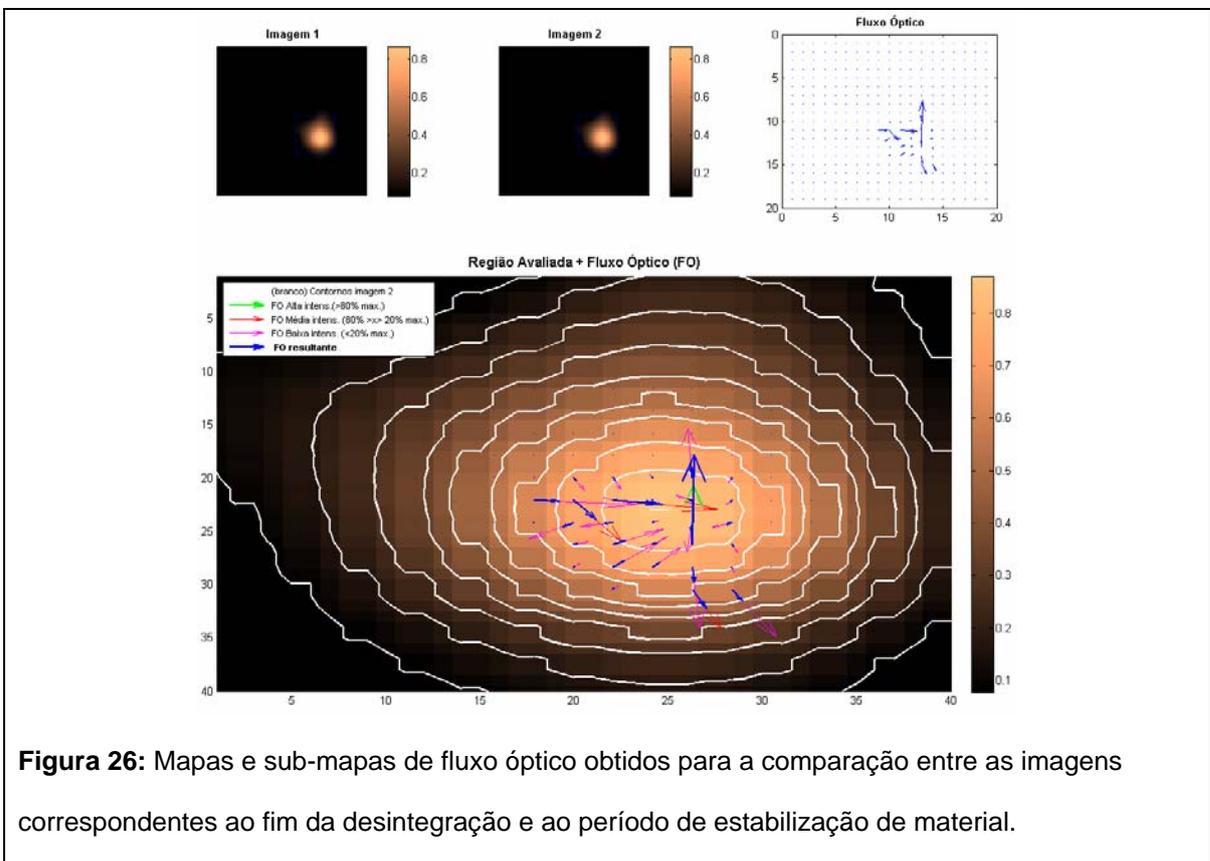
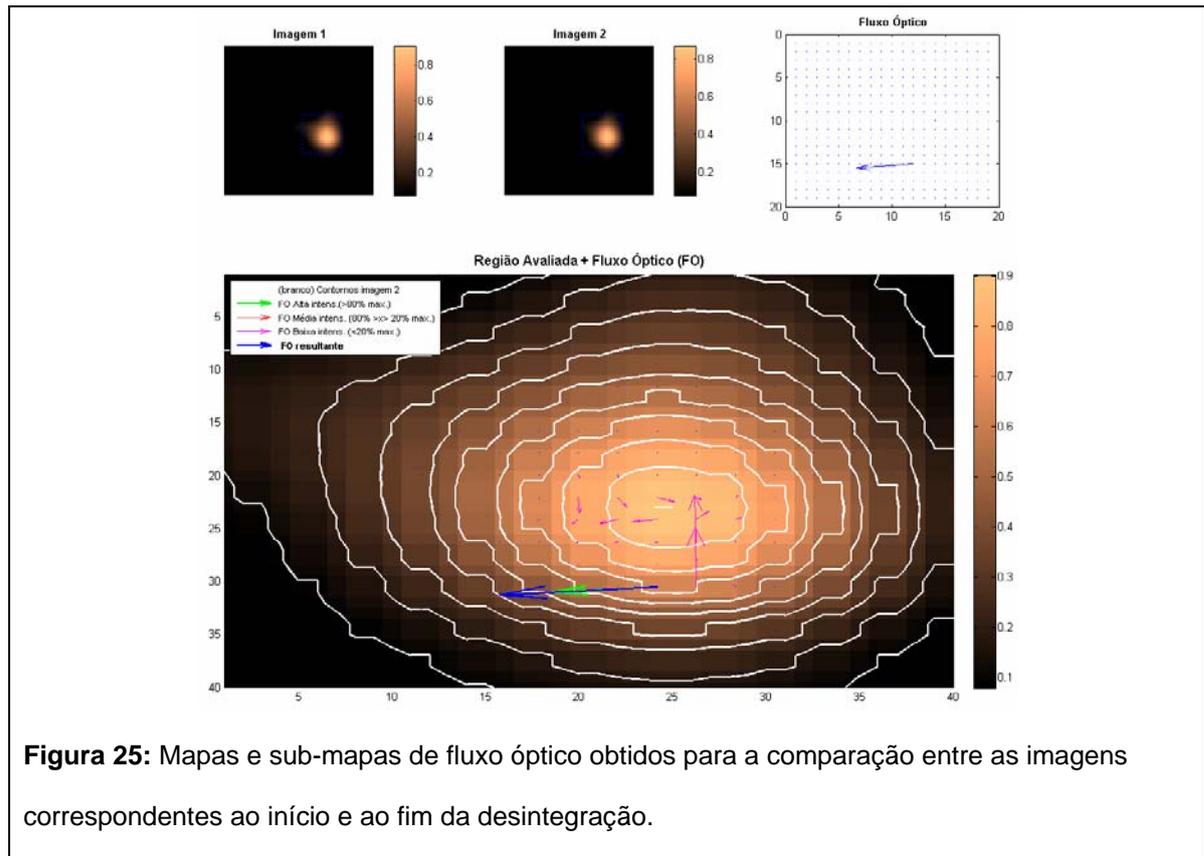


Figura 24: Mapas e sub-mapas de fluxo óptico obtidos para a comparação entre as imagens correspondentes ao início e ao fim da desintegração.



A figura 27.a apresenta curvas de desintegração calculadas por segmentação através dos operadores Canny e Prewitt para a mesma série de imagens submetida às estimativas de fluxo óptico. Já figura 27.b são apresentadas as variações temporais (primeiras derivadas) das curvas para cada um dos operadores utilizados, conforme descrito em [Corá *et al* 2005b].

A figura 27.c.a apresenta o módulo máximo e o fluxo óptico resultante em função do tempo (em unidades arbitrárias). Na figura 27.d o fluxo óptico resultante foi normalizado pelo módulo máximo e apresentado em função do tempo, já na figura 27.e essa normalização é ilustrada como uma representação polar dos vetores de fluxo óptico para cada par de imagens avaliada.

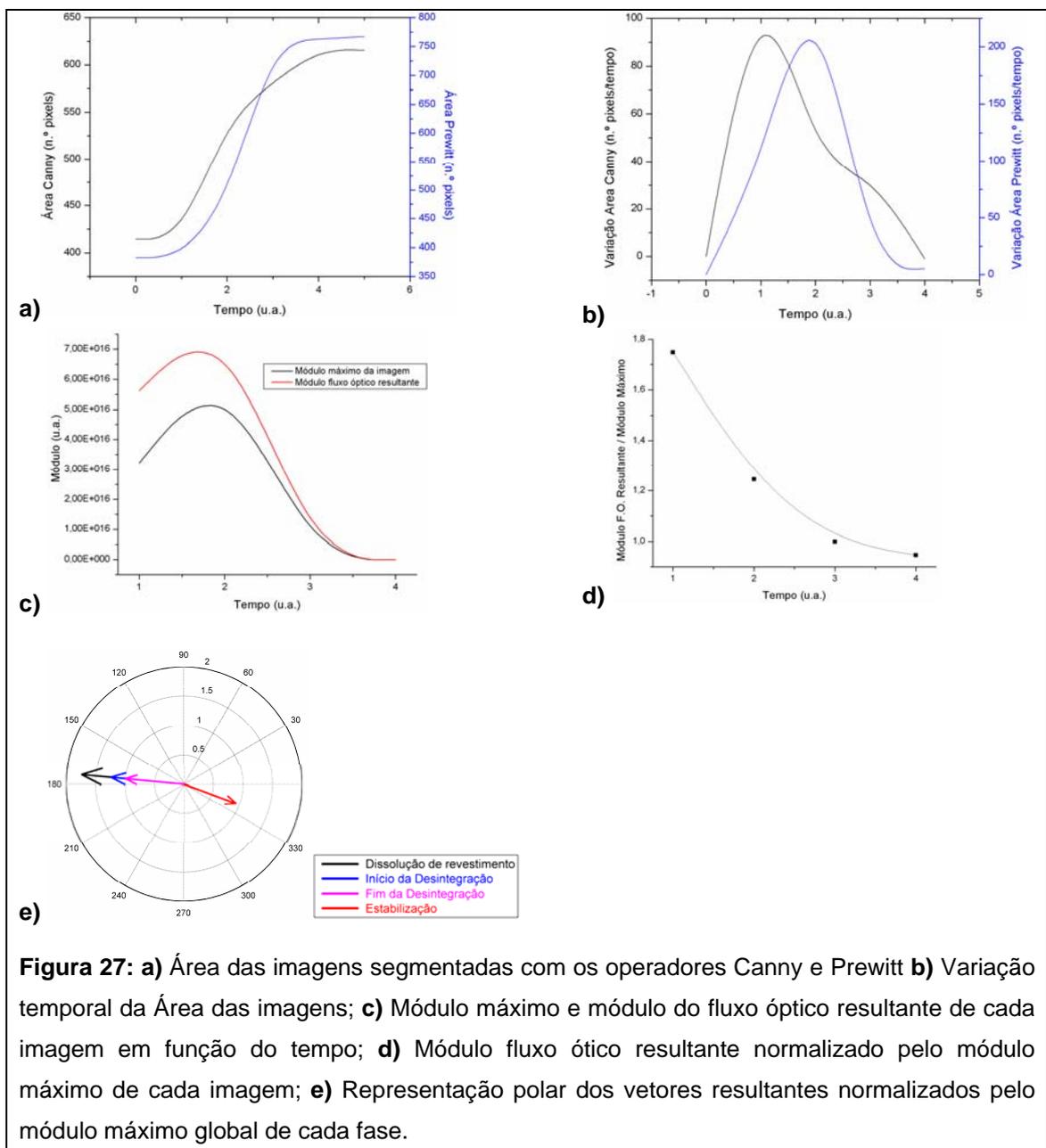


Figura 27: **a)** Área das imagens segmentadas com os operadores Canny e Prewitt **b)** Variação temporal da Área das imagens; **c)** Módulo máximo e módulo do fluxo óptico resultante de cada imagem em função do tempo; **d)** Módulo fluxo óptico resultante normalizado pelo módulo máximo de cada imagem; **e)** Representação polar dos vetores resultantes normalizados pelo módulo máximo global de cada fase.

Capítulo 6:

Discussão

“experiência não é o que se fez, mas o que se faz com aquilo que se fez”

Aldous Huxley, escritor inglês.

Nos algoritmos de geração de imagens BAC os resultados mostraram-se bastante satisfatórios quando introduziram novos (e mais eficazes) protocolos de formação de imagem, que reduziram o tempo de gasto para obter imagens de diferentes períodos de um dado sinal (automatização do processo), além de melhorar significativamente a qualidade das imagens obtidas.

Para a maioria dos casos em que o filtro de Wiener foi aplicado às imagens de desintegração de formas farmacêuticas sólidas, o mesmo apresentou resultados de aspecto visual bastante próximo à imagem original (figura 17). Todavia, o realce de regiões da imagem é nítido quando se aplica operadores de segmentação para medida de área (figuras 20 e 21), fazendo com que as curvas resultantes das imagens restauradas fossem mais suaves, na maioria das vezes (figura 18). Isto se deve ao processo de filtragem, que “elimina” pixels de intensidade menores, levados em consideração ao segmentar a imagem original. Esse processo pode favorecer no sentido de diminuir as manchas ou borrões, próprios da instrumentação empregada, tornando a imagem uma representação mais fidedigna do objeto real.

Alguns desses resultados do filtro apresentaram instabilidades e periodicidade em regiões próximas ao centro da imagem (mais nítidas quando essas imagens são segmentadas figura 20.d e 21.d), fato que pode ser resultado de erros experimentais nas medidas da PSF e / ou de reverberação do filtro. Esses efeitos foram reduzidos quando as imagens restauradas passaram por pós-processamento, conforme (figura 20.e e 21.e). Esses efeitos contribuem para uma quantificação errônea, pois os segmentadores acabam considerando a área correspondente a esses artefatos. Todavia alguns resultados poderiam ser melhores se fossem varridos todos os parâmetros do filtro de Wiener (α , β e γ) num “espectro” maior do que o realizado neste trabalho

As curvas de expansão de área produzidas pela segmentação das imagens pós-processadas apresentaram bons resultados, embora possuam menor intensidade, mantiveram o perfil encontrado

para as imagens originais. A curva de desintegração produzida pelo operador Canny (figura 18.a) apresentou um “degrau” em torno de 140 s tanto para a imagem original quanto para a imagem pós-processada, comportamento que não é condizente com a realidade do processo de desintegração. Essa “falha” na segmentação pode estar relacionada à baixa sensibilidade desse método a pixels de baixa intensidade..

Já na curva de desintegração obtida ao aplicar o operador Prewitt (figura 18.b) ambas as curvas apresentaram o mesmo comportamento bem definido para as curvas de expansão de área de um comprimido em desintegração [Corá *et al* 2005b]: um período estável, correspondente à dissolução do comprimido, seguido de uma fase de rápida expansão. O final da curva exhibe um período de pouca variação correspondente ao período de estabilização do material, uma vez que o fenômeno de desintegração deixou de ocorrer. Isso demonstra que este método de segmentação (Prewitt) apresenta melhor sensibilidade e eficiência para segmentar imagens de BAC quando comprimidos em desintegração são avaliados.

O filtro de Wiener contribuiu para suavizar os efeitos do “degrau” na curva de desintegração, da figura 18.a que deveria ter a forma da figura 18.b, ou seja, deveria apresentar um platô na curva de área, fazendo com que as derivadas das curvas (figura 19) partissem de um valor próximo a zero (sem variação), apresentassem um ponto de máximo no final da desintegração e, em seguida tornassem a zero (com o material estabilizado, não haveria variação).

A imagem da figura 23 corresponde à transição de uma FFS intacta para a primeira fase do processo de desintegração, ou seja, o fluxo óptico foi calculado entre a imagem do comprimido intacto e a imagem do mesmo comprimido quando seu revestimento está em dissolução pela solução ácida do recipiente de testes, com pouca expansão de área. O fluxo óptico obtido apresentava um movimento aparente do núcleo do comprimido para fora, ou seja, as alterações de brilho na imagem indicavam expansão. Quando foram gerados os sub-mapas de fluxo, notou-se que os fluxos de média e alta intensidade estavam quase totalmente sobrepostos ao fluxo resultante, o que sugere que todo o movimento detectado nestas imagens correspondia a expansões. Olhando para os vetores de baixa intensidade, nota-se que há um pequeno movimento na porção média do comprimido, também no sentido de expansão.

O movimento dantes prenunciado por vetores de baixa intensidade na figura 23 vem a se confirmar na imagem da figura 24, que corresponde à transição entre a dissolução do revestimento e

o início da desintegração, ou seja, foi comparada a imagem obtida de quando comprimido apresentava pouca expansão de área e ainda tinha uma parte de seu revestimento em dissolução com imagem gerada quando o comprimido já apresentava expansão em todas as direções, mas que foram documentadas por todos os mapas de fluxos somente como um movimento expansivo para “fora” do comprimido e de maior intensidade que o fluxo obtido na figura 23, conforme apresentado na curva de fluxo óptico resultante da figura 27.e. Tal “unanimidade” na orientação dos mapas de fluxo, dada a orientação dos movimentos de baixa intensidade (vetores cor de rosa), indicava que o movimento detectado nesta comparação entre imagens também seria encontrado ao calcular o fluxo óptico para o par de imagens seguintes, o que se confirmou na figura 25.

Já a figura 25 apresenta o fluxo óptico calculado para a transição entre a segunda e a terceira fases do processo de desintegração do comprimido (início e final da desintegração), ou seja, foram comparadas as imagens de um comprimido que iniciou uma forte expansão volumétrica (detectada pela BAC como expansão de área – figura 27.a) e a imagem de um comprimido que já atingiu seu máximo de expansão, quando considera-se que a força resultante que age sobre ele (somatório das forças de expansão oriundas principalmente do desintegrante) é nula.

Neste caso, o mapa de fluxo óptico resultante e os sub-mapas de alta e média intensidade obtidos apresentaram resultantes ainda voltadas à expansão do comprimido, seguindo a indicação dos vetores de baixa intensidade da figura 24, embora com menor intensidade do que as encontradas até então. Contrariamente aos demais sub-mapas, aquele representativo do fluxo óptico de baixa intensidade apresentou movimentos quase que aleatórios no interior da FFS, ou seja, dos poucos movimentos de baixa intensidade detectados, não havia direção nem sentido preferenciais no núcleo da FFS. Tal “aleatoriedade” de movimentação pode ser justificada pela ausência das forças de expansão criadas pelo desintegrante e podem indicar estabilização do material (última fase do processo de desintegração).

Isso se confirma quando foi comparada a imagem, do comprimido no final de sua desintegração e a imagem do comprimido com seu material já espalhado, estável (figura 26). Nesse instante, todos os mapas de fluxo resultaram em movimentos “aleatórios”, orientado em sua maioria contrariamente aos vetores de expansão até agora encontrados. Isso vem a comprovar a última fase da desintegração, ou seja, estabilização do material da FFS. Provavelmente se encontrará o mesmo padrão de movimentos se forem computados mapas de fluxo em intervalos de tempo maiores do que

os considerados neste trabalho, tendendo, todavia à estabilização e conseqüente anulação dos mapas de fluxo (ausência de movimento).

A figura 27.c representa o módulo máximo e o fluxo óptico resultante em função do tempo. O comportamento das curvas demonstra que todos os movimentos detectados nas primeiras imagens possuíam a mesma orientação (grande valor do fluxo óptico resultante) e grande amplitude (as partículas de ferrita estavam sujeitas a maiores forças de desintegração, portanto, espalharam-se rapidamente), indicando um processo rápido de expansão (pico da primeira derivada – figura 27.b), documentado na figura 27.a como expansão de área.

Na segunda metade (a partir do tempo 2, dado em unidades arbitrarias – u.a.), a figura 27.c começa a apresentar forte queda nos valores oriundos de somatório (fluxo óptico resultante) quanto nos valores absolutos (módulo máximo). Esse comportamento sugere que os movimentos aparentes detectados começam a perder amplitude (queda no valor do módulo máximo) por causa da diminuição na força de desintegração e não indica também o início de uma aleatoriedade de movimento (baixo valor da soma vetorial do mapa), não havendo uma “direção preferencial” para expansão do material, fato documentado nos platôs das curvas da figura 27.a (não ocorrendo aumento significativo de área nas imagens) e por suas primeiras derivadas (figura 27.b), que tenderam a zero nos períodos finais, confirmando estabilização do material e o fim do período da desintegração.

Esse comportamento aleatório passa a ser o responsável também pela “aproximação” das duas curvas, uma vez que os movimentos tornam-se cada vez mais desorientados, o somatório passa a representar significativamente somente os vetores com maior módulo, ou seja, aqueles apresentados na curva em preto.

Um comportamento interessante foi notado quando foram normalizados os valores de cada vetor resultante pelo módulo máximo de cada período, resultando na curva decrescente no tempo apresentada na figura 27.d. Nesta curva observa-se que o período no qual ocorreu a maior queda de intensidade normalizada correspondia ao período de maior expansão de área (figura 27.a), ou seja, conforme o comprimido sofreu uma forte expansão, representado pelo pico de máximo na derivada da figura 27.b, os movimentos detectados (que até então eram bastante intensos) perderam sua intensidade e indicavam diminuição da força de expansão que agia sobre as partículas do material magnético.

Já figura 27.e exibe uma representação polar dos vetores resultantes (soma de todos os vetores) de cada mapa de fluxo normalizado pelo módulo máximo dentre os vetores de fluxo óptico em cada par de imagem. Nota-se que para as três primeiras fases do processo de desintegração, os vetores resultantes indicavam expansão (apontando “para fora” do gráfico), mas com amplitude normalizada diminuindo conforme avançam de uma fase para outra. Isso pode ser relacionado à sujeição dessas partículas à força de desintegração que, além de ser aplicada sobre um volume maior (expansão do comprimido), também diminui no tempo.

Na segunda metade do sinal registrado (figura 22), o sistema registra a “chegada” de material magnético no “campo de visão” do canal 4. Ao calcular o fluxo óptico para o mesmo período (fase de estabilização do material) o vetor resultante (figura 27.e) detectou também essa mudança. Para certificar tal comportamento, outras comparação entre imagens desta “região” do sinal devem ser feitas.

É prudente lembrar, porém, que os resultados de fluxo óptico apresentariam melhor qualidade tanto em densidade do mapa quanto em precisão do movimento aparente detectado se as imagens a serem comparadas fossem tomadas em intervalos de tempo menores entre si; assim como o mapa de fluxo óptico é dependente do parâmetro σ do vetor gaussiano utilizado durante os cálculos., o que requer varreduras nesses parâmetros a fim de encontrar “condições ótimas” para estimar movimento em imagens de desintegração de comprimidos obtidas pela BAC.

Capítulo 7:

Conclusão

"O trabalho é sua própria recompensa."

Arthur C. Doyle, escritor britânico, em *A aventura do construtor de Norwood*

Para o conjunto de imagens avaliadas, o filtro de Wiener foi útil para melhorar a qualidade das imagens, agindo como "suavizador" das curvas de desintegração. Quanto aos algoritmos de segmentação, o operador Prewitt apresentou melhores resultados, com maior sensibilidade e oferecendo curvas mais confiáveis do que as obtidas para o operador Canny. Para imagens de outras formulações (variando desintegrantes, prensagens ou revestimentos, por exemplo) é necessário realizar outros testes para constatar qual dos dois operadores é melhor para calcular as curvas de expansão de área.

Os resultados obtidos a partir de análises por fluxo óptico possibilitaram, de forma inédita, determinar instantes de maior "força" de desintegração, bem como determinar o sentido de espalhamento do material, acompanhando a evolução de marcador para traçador magnético, com a vantagem de associar a essa transição informações sobre a distribuição espacial do material e sua variação no tempo.

Esses resultados, embora sejam oriundos de estudos preliminares, implicaram numa aplicação inédita destes recursos de processamento digital de imagens na área de farmacotécnica, a fim de desenvolver algoritmos para estimar velocidades de desintegração baseadas nas imagens temporais. Para um futuro trabalho espera-se conseguir também uma argumentação quantitativa dos processos biológicos envolvidos, caminhando para descrever e compreender melhor esses fenômenos relacionados à saúde humana.

Capítulo 8:

Perspectivas Futuras

"O futuro não é o que tememos. É o que ousamos"

Carlos Lacerda, jornalista e político carioca.

Sabe-se que a administração oral de FFS é amplamente utilizada na terapêutica, sendo a absorção da droga dependente da desintegração da FFS e concomitante dissolução pelos fluidos gastrintestinais. O processo de desintegração pode ser influenciado pela constituição da forma farmacêutica e também por parâmetros relacionados ao trato gastrintestinal humano (diferenças no pH, motilidade e estado prandial). Logo a indústria farmacêutica necessita de diversos estudos *in vitro* para desenvolver e viabilizar a comercialização de um novo produto. Geralmente a avaliação envolve análise da força de desintegração em função do tempo, sendo descrita por diversos modelos teóricos.

Uma efetiva análise e correlação de dados experimentais com modelos teóricos serão realizadas no intuito de relacionar esta nova instrumentação com modelos empregados em farmacotécnica, buscando sua convalidação para aplicá-la no controle de qualidade de FFS. Para tanto, técnicas de processamento de imagens serão empregadas para otimizar, quantificar e analisar as imagens magnéticas.

Assim, tendo como base os resultados produzidos durante o desenvolvimento deste trabalho, um novo estudo objetivando utilizar a BAC multi-sensores para avaliar o processo de desintegração de comprimidos magnéticos *in vitro*, simulando efeitos de diferentes desintegrantes e forças de compressão para modelar os resultados biomagnéticos frente aos padrões (modelos) empregados em farmacotécnica será desenvolvido durante a pós-graduação do aluno, o que contribuirá para a evolução da Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC), que já é caracterizada como nova metodologia para a pesquisa farmacêutica (mais especificamente na área de farmacotecnia), para uma ferramenta de desenvolvimento e controle de qualidade em formas farmacêuticas sólidas.

Referências Bibliográficas

- [Américo 2007] AMÉRICO, M.F. *et al* Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans, **Neurogastroenterology and Motility**, 2007, Submetido para publicação.
- [Andrews 1977] ANDREWS, H. C.; **Digital Image Restoration**, Prentice Hall 1977.
- [Arodź *et al* 2006] ARODŹ, T.; KURDZIEL, M.; POPIELA, T.J.; SEVRE, E.O.D.; YUEN, D.A.; Detection of clustered microcalcifications in small field digital mammography, **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 81, p. 56-65, 2006
- [Baffa *et al* 1995] BAFFA, O. *et al*; Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements, **Med. Biol. Eng. Comput.** v. 33, p. 353-357, 1995.
- [Barron *et al* 1994] BARRON, J. L.; FLEET, D. J.; BEAUCHEMIN, S. S.; Performance of Optical Flow Techniques, **Int. Jour. Comp. Vision**, v. 12, p. 43-77, 1994.
- [Beauchemin & Barron 1995] BEAUCHEMIN, S. S.; BARRON, J. L.; The computation of optical flow, **Acm Computing Surveys**, v. 27, n.º 3, p. 433-467, 1995.
- [Benini *et al* 1999] BENINI, L. *et al* Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 94, p.2861-2865, 1999.
- [Biemond *et al* 1983] BIEMOND, J.; RIESKE, J.; GERBRANDS, J. J.; A Fast Kalman Filter for Images Degraded by Both Blur and Noise. **IEEE Trans. Acoust., Speech Signal Processing**, vol. 31, nº5, p. 1248 - 1256, 1983.
- [Camus 1997] CAMUS, T.; Real-time quantized optical flow, **The Journal of Real-time Imaging**, v. 3, p. 71-86, 1997.
- [Chalmold 1991] CHALMOND, B.; PSF Estimation for Image Deblurring, **Cvqip. Graph. Models Image Process.**, v. 53, n.º 4, p. 364-372, 1991.
- [Christmann *et al* 1997] 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, p.1066-1072, 1997
- [Chubaci 2003] CHUBACI, F. A. N. F., **Desenvolvimento de um Sistema Susceptométrico Multi Sensor para Aquisição de Imagens Magnéticas**, 2003, 84p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- [Corá *et al* 2003] CORÁ, L.A. *et al*; Desintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 56, p. 413-420, 2003.
- [Corá *et al* 2005a] CORÁ, L. A. *et al*; AC Biosusceptometry in the study of drug delivery, **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 57 n.º 8, p. 1223-1241, 2005.
- [Corá *et al* 2005b] 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.
- [Corá *et al* 2006a] CORÁ, L. A. *et al*; Gastrointestinal transit and disintegration of the magnetic tablets assessed by AC Biosusceptometry, **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 27, nº 1, p. 1-8, 2006.
- [Corá *et al* 2006b] CORÁ, L.A. *et al*; Enteric Coated Magnetic HPMC Capsules Evaluated in Human Gastrointestinal Tract by AC Biosusceptometry, **Pharm. Res.**, v. 23, n.º 8, p.1809-1816, 2006.
- [Dougherty & Kawaf 2001] DOUGHERTY, G.; KAWAF, Z.; The point spread function revisited: image restoration using 2-D deconvolution, **Radiography**, v. 7, Issue 4, p. 255-262, 2001.

- [Galvin *et al* 1998] GALVIN, B.; MCCANE, B.; NOVINS, K.; MASON, D.; MILLS, S.; Recovering motion fields: An evaluation of eight optical flow algorithms, **British Machine Vision Conference 98**, 1998.
- [Gonzalez & Woods 2003] GONZALEZ, R.C.; WOODS, R.E.; **Processamento de Imagens Digitais**, Ed. Edgard Blücher, São Paulo, 2003.
- [Gonzalez *et al* 2004] GONZALEZ, R.C.; WOODS, R.E.; EDDINS, S.L.; **Digital Image Processing Using Matlab**, 609p, Pearson Prentice Hall, 2004.
- [Gutierrez *et al* 2001] GUTIERREZ, M.A. *et al*; Automatic left ventricle wall motion detection in gated SPECT perfusion images. **Proc. SPIE**, Bellingham, Washington, USA, v. 4321, p. 92-99, 2001.
- [Hobbie 2001] HOBBIIE, R.K., **Intermediate physics for medicine and biology**, 3.^a ed, AIP Press, 2001.
- [Horn & Schunk 1981] HORN, B.K.P.; SCHUNCK, B.G.; Determining Optical Flow, **Artificial Intelligence**, v. 17, n.º 1-3, p.185-203, 1981.
- [Hornak 1996] HORNAK, J.P.; **The Basics of MRI**, disponível em: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>, Acessado em: 02/04/05.
- [Katsaggelos *et al* 1997] KATSAGGELOS, A.K.; BANHAM, M.; Digital Image Restoration, **IEEE Signal Process. Mag.**, vol. 14, n.º 2, p. 24-41, 1997.
- [Kim *et al* 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, p. 3365-3373, 2000.
- [Lim 1990] LIM, J. S.; **Two-dimensional signal and image processing**, 694p, Prentice Hall, 1990.
- [Little *et al* 1988] LITTLE, J.J.; BULTHOFF, H.H.; POGGIO, T. A., Parallel optical flow using local voting, **Proceedings IEEE International Conference on Computer Vision**, Tampa, p. 454-459, 1988.
- [Lucas 1984] LUCAS, B. D.; **Generalized Image Matching by the method of differences**, *PhD Dissertation*, Dept. of Computer Science, Carnegie-Mellon University, 1984.
- [Miranda *et al* 1992] MIRANDA, J.R.A. *et al*; An AC biosusceptometer to study gastric emptying, **Med. Phys.**, v. 19, p. 445-448, 1992.
- [Miranda *et al* 1997] MIRANDA, J.R.A. *et al*; A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions, **Phys. Med. Biol.**, v. 42, p. 1791-1799, 1997.
- [Moraes *et al* 2003] MORAES, R., *et al*; Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry, **Physiol. Measur.**, v. 24, p. 337-345, 2003.
- [Moreira *et al* 2000] MOREIRA, M.; MURTA, L. O.; BAFFA, O.; Imaging ferromagnetic tracers with an AC biosusceptometer, **Rev. Sci. Instrum.**, v. 71, n. 6, p. 2532-2538, 2000.
- [Oliveira *et al* 1996] 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.
- [Owens 1997] OWENS, R.; **Computer Vision** IT412, 1997 disponível em: http://homepages.inf.ed.ac.uk/rbf/CVonline/LOCAL_COPIES/OWENS/LECT4/ Acessado em 18/01/05.
- [Pratt 2001] PRATT, W. K.; **Digital Image Processing**, 3 ed., Wiley, 2001, 735p.
- [Prewitt 1970] PREWITT, J. M. S., "Object Enhancement and Extraction," In: LIPKIN, B. S.; ROSENFELD, A.; **Picture Processing and Psychopictorics**, eds., Academic Press, New York, p.75-150, 1970.
- [Proesmans *et al* 1994] PROESMANS, M.; VAN GOOL, L.; PAUWELS, E.; OSTERLINCK, A.; Determination of optical flow and its discontinuities using non-linear diffusion, **European Conference on Computer Vision - ECCV'94**, v. 2, p. 295-304, 1994.
- [Rittner 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, 140p. Dissertação (mestrado) - Fac. Engenharia Elétrica e Computação, Universidade Estadual de Campinas.

- [Russ 1999] RUSS, J.C.; **The Image Processing Handbook**, 3^a ed., CRC, 1999.
- [Schwizer *et al* 2002] SCHWIZER, W. *et al.* Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. **Gut**, v. 51 (Suppl. 1), p. 59-62, 2002.
- [Sekko *et al* 1999] SEKKO, E.; THOMAS, G.; BOUKROUCHE, A. A deconvolution technique using optimal Wiener filtering and regularization, **Signal Process.** , v.72, p.23-32, 1999.
- [Singh & Waluch 2000] SINGH, M.; WALUCH, V.; Physics and instrumentation for imaging in-vivo drug distribution. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v.4, p.7-20, 2000.
- [Smith 1997] SMITH, S. M.; Reviews of optical flow, motion segmentation, edge finding and corner finding, Oxford University, Oxford, *Technical Report TR97SMS1*, 1997, disponível em: <http://fmrib.ox.ac.uk/~steve/review/review/review.html>
- [Sprawls 1995] SPRAWLS, P.; **Physical Principles of Medical Imaging**, Ed. Madison: Medical Physics Publishing, 1995.
- [Steingöetter *et al* 2003] STEINGÖETTER, 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, p.713-720, 2003.
- [Tapiovaara 1993] TAPIOVAARA, M. J.; WAGNER, R. F.; SNR and noise measurements for medical Imaging: I. A practical approach based on statistical decision theory. **Phys. Med. Biol.**, v. 38, p. 71-92, 1993.
- [Tekalp 1995] TEKALP, A.M.; **Digital Video Processing**, Prentice Hall, 1995, 526p..
- [Wang *et al* 1999] WANG, C.; ZHANG H.; DORAN, A.; **Image Restoration**, 1999 disponível em: <http://www.owl.net.rice.edu/~elec539/Projects99/BACH/proj2/wiener.html> Acessado em 11/02/05.
- [Wilding *et al* 2001] WILDING, I. R.; COUPE, A. J.; DAVIS, S.S.; The role of γ -scintigraphy in oral drug delivery; **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 46, p. 103-124, 2001.
- [Wilson *et al* 1997] WILSON, C.G. *et al.* Imaging of oily formulations in the gastrointestinal tract. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.25, p. 91-101, 1997.
- [Wilson 1998] WILSON, C.G. In-vivo monitoring of dosage forms. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.50, n.º 4, p.383-386, 1998.

Anexos e Apêndices

Os anexos, m-flies de autoria de Rittner (2004) adotados para agilizar os cálculos de fluxo óptico, e apêndices, rotinas e scripts (m-flies) desenvolvidos no decorrer do projeto, podem ser encontrados no CD-ROM que segue em anexo a este trabalho e incluem os seguintes itens:

- **Anexo A** – dgauss.m
 - Calcula a derivada de um vetor gaussiano;
- **Anexo B** – flow.m
 - Estima o fluxo óptico ponto-a-ponto;
- **Anexo C** – flow_average.m
 - Estima o fluxo óptico através do algoritmo de média;
- **Anexo D** – gauss.m
 - Gera um vetor gaussiano;
- **Anexo E** – gradient.m
 - Calcula os gradientes temporais e espaciais de um par de imagens.
- **Apêndice A** – baixa.m
 - Faz a filtragem do sinal e possibilita retirar do mesmo regiões de interesse.
- **Apêndice B** – GP.m
 - Gera as imagens da BAC.
- **Apêndice C** – psf.m
 - Gera a função de espalhamento pontual (PSF).
- **Apêndice D** – paulo_w
 - Filtro de Wiener
- **Apêndice E** – paulo_of.m
 - Estima o fluxo óptico para uma série de imagens.
- **Apêndice F** – paulo_an.m
 - Script para gerar o gráfico polar dos vetores de fluxo.
- **Apêndice G** – paulo_seg.m
 - Script para segmentar as imagens obtidas pela BAC