



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA

Guilherme Paulo Zanata

REVISÃO SOBRE ABORDAGENS
MULTIMODAIS DE IMAGEM NO DOMÍNIO DA
FREQUÊNCIA ESPACIAL

UBERLÂNDIA

2023

Guilherme Paulo Zanata

REVISÃO SOBRE ABORDAGENS
MULTIMODAIS DE IMAGEM NO DOMÍNIO DA
FREQUÊNCIA ESPACIAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Física
Médica da Universidade Federal de
Uberlândia como parte dos
requisitos para a obtenção do título
de bacharel em Física Médica

Orientador: Prof. Dr. Adamo Ferreira Gomes do Monte

UBERLÂNDIA

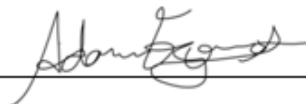
2023

Guilherme Paulo Zanata

REVISÃO SOBRE ABORDAGENS
MULTIMODAIS DE IMAGEM NO DOMÍNIO
DA FREQUÊNCIA ESPACIAL

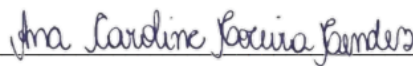
Uberlândia, 04 de dezembro de 2023

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Adamo Ferreira Gomes do Monte

Orientador



Me. Ana Caroline Moreira Mendes

Membro



Me. Guilherme Henrique Sousa Alves

Membro

Dedico este trabalho aos meus pais e familiares, cujo amor, encorajamento e apoio inabaláveis me acompanharam durante todo o percurso acadêmico e tornaram esta jornada muito mais agradável e significativa.

Agradecimentos

Desejo transmitir minha maior gratidão a todas as pessoas que fizeram contribuições valiosas para a culminação triunfante deste curso. Esse momento tem um significado primordial para mim, e teria sido inatingível se não fosse pelo apoio e pela cooperação de várias pessoas.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Adamo Ferreira Gomes do Monte, pela sua orientação, paciência e informações valiosas ao longo deste processo. Suas experiências e esforços foram fundamentais para o desenvolvimento desta iniciativa.

Gostaria de agradecer à minha família e amigos pelo incentivo constante e apoio moral. Suas palavras de encorajamento foram uma luz orientadora em tempos difíceis. Sou muito feliz por tê-los ao meu lado.

Gostaria de agradecer aos meus professores e colegas de classe por criarem um ambiente acadêmico inspirador e estimulante. A discussão em sala de aula e o feedback construtivo foram essenciais para me tornar o que sou.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a todos os que acreditaram em mim e no potencial deste projeto. Este trabalho não pertence apenas a mim, mas a todos que contribuíram de alguma forma para o seu sucesso.

Esta jornada acadêmica esteve rodeada de percalços, mas ainda assim foi extremamente enriquecedora, e estou profundamente grato pelo apoio de tantas pessoas maravilhosas ao longo do caminho.

Obrigado a todos!

Guilherme Paulo Zanata

“I believe that we do not know anything for certain, but everything probably.”

Cristiaans Huygens

Resumo

O conceito de imagem multimodal abrange a integração de um ou mais métodos de imagem para obter uma compreensão mais completa dos sistemas biológicos. A utilização de imagens multimodais tem grande importância quando se trata de sua aplicação no campo da medicina, especificamente nos domínios da oncologia, cardiologia e neuropsiquiatria. Este presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre abordagens multimodais de imagem no domínio da frequência espacial (SFDI, do inglês *Spatial Frequency Domain Imaging*), utilizadas em estudos de caracterização óptica de tecidos biológicos. O objetivo principal é realizar uma revisão e síntese das técnicas encontradas, visando identificar áreas de convergência e divergência dos métodos utilizados nos estudos revisados com o seu respectivo método sem a multimodalidade, além de propor recomendações práticas para a comunidade científica com base nas descobertas revisadas. Os estudos incluídos nesta revisão foram limitados a pesquisas publicadas internacionalmente entre os anos de 2017 e 2023. Uma busca sistemática foi realizada em várias bases de dados, e os estudos foram selecionados com base em sua relevância com base na leitura de títulos e resumos, seguida por uma leitura completa. Os resultados obtidos foram analisados, acentuando as principais contribuições e limitações das abordagens multimodais de imagem no domínio da frequência espacial. Concluiu-se que, em óptica difusa, utilizar SFDI conjuntamente com outras técnicas pode aprimorar a precisão e eficiência dos diagnósticos médicos.

Palavras-chaves: Abordagens multimodais. Imagem no domínio da frequência espacial. SFDI. Revisão. Imagens quantitativas. Propriedades ópticas.

Abstract

The concept of multimodal imaging encompasses the integration of one or more imaging methods to achieve a more comprehensive understanding of biological systems. The use of multimodal imaging is of great significance when applied in the field of medicine, specifically in the domains of oncology, cardiology, and neuropsychiatry. This present work provides a literature review on multimodal imaging approaches in the spatial frequency domain (SFDI), used in studies of optical characterization of biological tissues. The main objective is to conduct a review and synthesis of the techniques found, aiming to identify areas of convergence and divergence of the methods used in the reviewed studies with their respective non-multimodal counterparts, as well as to propose practical recommendations for the scientific community based on the reviewed findings. The studies included in this review were limited to internationally published research between the years 2017 and 2023. A systematic search was conducted across various databases, and studies were selected based on their relevance through the reading of titles and abstracts, followed by a full reading. The obtained results were analyzed, emphasizing the main contributions and limitations of multimodal imaging approaches in the spatial frequency domain. It was concluded that in diffuse optics, using SFDI in conjunction with other techniques can enhance the accuracy and efficiency of medical diagnostics.

Keywords: Multimodal approaches. Spatial Frequency Domain Imaging. SFDI. Review. Quantitative imaging. Optical properties.

Sumário

1.	Introdução.....	10
2.	Objetivos	12
2.1.	Objetivo Geral	12
2.2.	Objetivos Específicos	12
3.	Fundamentação Teórica	13
3.1.	Técnicas de Imagem Multimodal	13
3.2.	Processos Fotofísicos da Propagação de Luz na Pele.....	13
3.3.	Instrumentação em SFDI.....	16
3.4.	Processamento de Dados em SFDI.....	18
4.	Materiais e Métodos	21
5.	Resultados	22
5.1.	SFDI e Espectroscopia de Fluorescência.....	22
5.2.	SFDI e Imagem de Speckle a Laser.....	24
5.3.	Imagem no Domínio da Frequência Espacial Subdifusiva.....	26
5.4.	SFDI e Imagem de Luz Polarizada.....	27
5.5.	Imagem em Tempo Real.....	29
5.6.	Imagem Endoscópica por Método de Retrato Instantâneo de Propriedades Ópticas	31
6.	Discussões	33
6.1.	SFDI e Espectroscopia de Fluorescência.....	34
6.2.	SFDI e Imagem de Speckle a Laser.....	34
6.3.	Imagem no Domínio da Frequência Espacial Subdifusiva.....	34
6.4.	SFDI e Imagem de Luz Polarizada.....	35
6.5.	Imagem em Tempo Real.....	35
6.6.	Imagem Endoscópica por Método de Retrato Instantâneo de Propriedades Ópticas	35
6.7.	Possíveis Caminhos Para Aprimorar Essas Técnicas E Direcionar As Futuras Pesquisas.....	36
7.	Conclusões.....	37
8.	Referências	38

1. Introdução

O conceito de imagem multimodal abrange a integração de um ou mais métodos de imagem para obter uma compreensão mais completa dos sistemas biológicos. Essa abordagem pode ser alcançada capturando imagens simultaneamente ou implementando técnicas de pós-processamento que não estejam limitadas por restrições de tempo (MARTÍ-BONMATÍ *et al.*, 2010).

A utilização de imagens multimodais tem grande importância quando se trata de sua aplicação no campo da medicina, especificamente nos domínios da oncologia, cardiologia e neuropsiquiatria. Essa tecnologia emergente possui a capacidade de revolucionar o futuro da imagem médica, oferecendo informações valiosas para fins de diagnóstico, elaboração de planos de tratamento e monitoramento de doenças (MARTÍ-BONMATÍ *et al.*, 2010).

Nesse sentido, os equipamentos que se utilizam da técnica de imagem no domínio da frequência espacial (SFDI, do inglês *Spatial Frequency Domain Imaging*) apresentam-se como uma promissora alternativa, promovendo melhorias substanciais na precisão do diagnóstico médico em superfícies teciduais (YAFI *et al.*, 2017).

De maneira resumida, SFDI é uma técnica de imagem óptica que utiliza da luz no espectro visível e infravermelho próximo modulada espacialmente para interagir com uma região de interesse. A refletância modulada espacialmente é medida em múltiplas frequências espaciais e por meio de modelos de transporte de luz são determinadas propriedades ópticas e fisiológicas do tecido (HAYAKAWA *et al.*, 2018; MELLORS; DEHGHANI, 2021).

A fim de medir essas interações para diferentes escalas espaciais dos componentes dos tecidos biológicos, é necessário aplicar técnicas espectroscópicas específicas em cada caso para assim determinar suas propriedades ópticas, conforme ilustrado na Figura 01. Após a interação com o tecido, a luz sofre alteração de uma forma que pode ser detectada e quantificada por instrumentos ópticos combinados com modelos matemáticos de transporte de luz. Esta informação pode ser usada para avaliar o estado do tecido e caracterizar a sua resposta às interações luz-tecido (WILSON; VISHWANATH; MYCEK, 2016).



Figura 01: Ilustração das diferentes escalas espaciais dos componentes dos tecidos biológicos e as diferentes técnicas espectroscópicas utilizadas em cada caso para determinação de suas propriedades ópticas. Adaptado de Venugopalan (2018).

Com isso, este estudo propõe a investigação da seguinte indagação: o SFDI, quando empregado conjuntamente com outras técnicas, pode verdadeiramente aprimorar a precisão e eficiência dos diagnósticos médicos, possibilitando uma intervenção precoce e tratamentos mais eficazes? Em suma, espera-se obter uma análise crítica da literatura científica atual, destacando descobertas relevantes e lacunas a serem preenchidas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Esse trabalho tem como objetivo revisar e sintetizar sobre as abordagens multimodais de imagens no domínio da frequência espacial (SFDI) que são aplicadas em estudos de caracterização óptica de materiais sintéticos e tecidos biológicos.

2.2. Objetivos Específicos

Especificamente, este trabalho visa comparar e contrastar os métodos utilizados nos estudos revisados com o seu respectivo método sem a multimodalidade, identificando áreas de convergência e divergência. Ademais, pretende propor recomendações práticas para a comunidade científica com base nas descobertas revisadas, além de identificar lacunas e áreas para futuras pesquisas em relação as abordagens multimodais em SFDI.

A compreensão das diferentes técnicas híbridas de SFDI é crucial para a aplicação de métodos de imagem óptica por luz difusa, pois está estreitamente ligada à qualidade destas imagens para diferentes propósitos. Além disso, utilizar a técnica adequada pode proporcionar imagens de melhor qualidade, podendo fazer uma melhor caracterização das diferenças entre estruturas de uma amostra, por exemplo.

3. Fundamentação Teórica

3.1. Técnicas de Imagem Multimodal

A imagem multimodal refere-se ao uso de diferentes modalidades de imagem em um único sistema para obter informações mais abrangentes sobre uma amostra. Isso pode incluir uma variedade de técnicas, como imagens de luz visível, infravermelho, ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética, etc. Cada modalidade de imagem fornece informações únicas e complementares (MOSELEY; DONNAN, 2004; MARTÍ-BONMATÍ *et al.*, 2010; WU; SHU, 2018).

Os experimentos podem ser considerados fisicamente multimodais, multimodais por design experimental, e/ou computacionalmente multimodais. O aspecto fisicamente multimodal envolve a análise de duas ou mais técnicas que ocorrem no mesmo espaço de tecido, independentemente de compartilharem as mesmas coordenadas de tecido, em decorrência de um modo ter impacto mínimo no modo subsequente, ou devido ao deslocamento/subamostragem de pixels. O multimodal por design experimental emprega um conjunto de recursos e o complementa com outro, resultando em um conjunto de dados mais informativo em comparação ao uso de uma única tecnologia. Por fim, a geração de imagens fundidas computacionalmente, a partir de dois modos de análise diferentes, representa outra manifestação da imagem multimodal, isto é, computacionalmente multimodal. A complexidade desse processo pode variar, desde uma simples sobreposição manual de duas imagens com dados distintos até o aprimoramento da nitidez da imagem, também conhecido como fusão de imagens (TUCK *et al.*, 2020).

3.2. Processos Fotofísicos da Propagação de Luz na Pele

A investigação e compreensão dos processos fotofísicos de propagação da luz na pele abrangem um campo interdisciplinar fundamental para estudar as interações entre a luz e os tecidos da pele (GIL, 2019). Os processos discutidos neste estudo dizem respeito, em destaque, aos fenômenos ópticos de absorção, espalhamento, reflexão e fluorescência. A seguir, será apresentado uma síntese dos princípios básicos de cada um.

A absorção se refere à capacidade de um material de reter a energia da luz incidente, resultando em excitação de seus componentes moleculares. Além disso, cada material tem características específicas de absorção em diferentes comprimentos de onda, dependendo das

propriedades de seus constituintes, como átomos, íons ou moléculas. Assim, esse fenômeno determina a profundidade com que a luz pode penetrar em um tecido específico (FERREIRA *et al.*, 2014).

Contudo, para quantificar a luz absorvida é utilizado o coeficiente de absorção (representado pelo símbolo μ_a e expresso em unidades de cm^{-1}). Esse coeficiente é a medida da taxa na qual a intensidade da luz diminui à medida que ela passa por um meio, devido à absorção pelo meio, podendo ser determinada pela lei de Lambert-Beer:

$$I = I_0 e^{-\mu_a d} \quad (1)$$

Onde I é a intensidade de fótons transmitidos, I_0 é a intensidade de fótons incidentes, μ_a é o coeficiente de absorção e d é a espessura do meio absorvedor (OSHINA; SPIGULIS, 2021).

Sob outra perspectiva, as moléculas que absorvem luz em comprimentos de onda específicos são chamadas de cromóforos. No tecido biológico, os cromóforos importantes incluem a hemoglobina (em suas formas oxigenada e desoxigenada), a melanina, a água e o lipídio (ANAND; CICCHI; PAVONE, 2019). De acordo com Mazhar *et al.* (2012) os cromóforos podem ser determinados pela seguinte relação:

$$\mu_a(\lambda_i) = \sum_{n=1}^N \varepsilon_n(\lambda_i) c_n \quad (2)$$

Em que μ_a corresponde ao coeficiente de absorção, N corresponde ao número moléculas absorvedoras, $\varepsilon_n(\lambda_i)$ corresponde ao coeficiente de extinção molar para o comprimento de onda λ_i e, por fim, c_n é a concentração de cromóforos local (MAZHAR *et al.*, 2012).

No caso do espalhamento, a luz é desviada de sua trajetória original, resultando em uma mudança na direção de propagação da luz devido às inhomogeneidades no índice de refração entre diferentes constituintes do meio (ANAND; CICCHI; PAVONE, 2019).

A luz espalhada emerge da superfície do tecido pode ter passado por um único evento de espalhamento (tipicamente originado na superfície do tecido) ou múltiplos eventos de espalhamento (nos quais a luz penetra mais profundamente no tecido e sofre vários eventos de espalhamento). Categoricamente, o espalhamento de luz pode ser separado em espalhamento elástico e espalhamento inelástico (DE FARIA; SANTOS; GONÇALVES, 1997; PEREIRA *et al.*, 2022).

No espalhamento elástico, a luz incidente preserva a sua frequência durante o processo de espalhamento. Já o espalhamento inelástico, ocorre quando a absorção de um fóton causa uma transferência de energia entre o fóton incidente e a molécula espalhadora, fazendo com que essa molécula sofra uma transição de um nível vibracional para outro. Isso subsequentemente resulta na emissão de um fóton em uma frequência diferente da frequência de excitação usada para excitar a molécula (ANAND; CICCHI; PAVONE, 2019).

Analogamente ao coeficiente de absorção, o coeficiente de espalhamento, no caso inelástico, representa a taxa a qual a intensidade da luz diminui à medida que ela passa por um meio devido aos múltiplos espalhamentos. Portanto também pode ser expresso pela lei de Lambert-Beer:

$$I = I_0 e^{-\mu_s d} \quad (3)$$

Onde I é a intensidade da luz depois de passar pelo meio, I_0 é a intensidade da luz incidente, μ_s é o coeficiente de espalhamento e d é a espessura (XIE; GUO, 2020).

De outra forma, para a luz que sofreu vários espalhamentos, ou seja, opticamente difusa, o coeficiente de espalhamento $\mu_s(\lambda)$ do tecido também pode ser representado por uma equação da lei de potência do tipo:

$$\mu_s(\lambda) = A \left(\frac{\lambda}{\lambda_0} \right)^{-b} \quad (4)$$

Nessa equação, as variáveis A e b são a amplitude e a potência de espalhamento, respectivamente, enquanto λ_0 é um comprimento de onda de referência arbitrário (WILSON; VISHWANATH; MYCEK, 2016).

A técnica SFDI baseia-se na captura e análise da luz refletida em meios difusos. Assim, depende fortemente do fenômeno de reflexão, no qual as ondas de luz ricocheteiam em uma superfície após atingi-la. Ela pode ser categorizada em dois tipos: reflexão especular e reflexão difusa (WOLFF, 1994; GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019).

A reflexão especular ocorre quando os raios de luz incidentes são refletidos de uma superfície lisa com o mesmo ângulo que incidiu, resultando em uma reflexão clara e distinta, como a reflexão em um espelho, por exemplo. Por outro lado, a reflexão difusa ocorre quando os raios de luz sofrem espalhamento ao atingirem uma superfície com irregularidades, criando uma reflexão mais dispersa e menos focada. As intensidades relativas da reflexão especular e difusa dependem de fatores como a geometria da superfície, o ângulo da luz incidente e as

propriedades da superfície do material (STEYERL; MALIK; IYENGAR, 1991; WOLFF, 1994).

Por fim, o fenômeno de fluorescência ocorre quando um fluoróforo (moléculas que exibe fluorescência) absorve um fóton de luz em um comprimento de onda específico e, rapidamente, emite luz em um comprimento de onda maior. Isso acontece porque a energia que é transferida para o fluoróforo, faz com que ele passe de um estado fundamental para um estado excitado, então a emissão de luz é uma consequência do fluoróforo retornar ao seu estado fundamental (LAKOWICZ, 1999; LICHTMAN; CONCHELLO, 2005).

Em conclusão, diferentes fluoróforos têm diferentes comprimentos de onda de excitação e emissão, fenômeno denominado mudança de Stokes. Essa mudança no comprimento de onda é resultado dos processos de relaxamento vibracional e conversão interna e, como consequência, o excesso de energia é dissipado por meio de interações com moléculas próximas ao fluoróforo (LAKOWICZ, 1999; LICHTMAN; CONCHELLO, 2005).

Ademais, a Figura 02 ilustra todos os processos fotofísicos da propagação de luz na pele que foram mencionados.

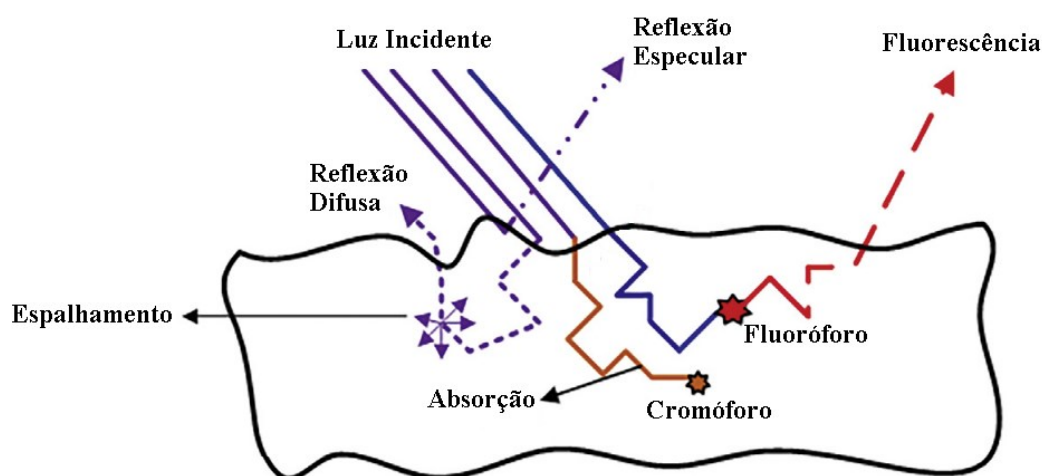


Figura 02: Ilustração das interações luz-tecido, adaptado de Anand; Cicchi; Pavone (2019).

3.3. Instrumentação em SFDI

Os sistemas SFDI consistem em três componentes principais: uma fonte de luz, um método para modular espacialmente o campo de iluminação e um detector (APPLEGATE *et al.*, 2020).

Os primeiros sistemas SFDI, publicados, utilizavam lâmpadas de mercúrio de desempenho ultra-alto (UHP, do inglês *ultra-high-performance*) ou lâmpadas de halogêneo de amplo espectro como fonte de iluminação, junto com um filtro de emissão modificável com o objetivo de selecionar comprimentos de onda específicos. Sistemas posteriores frequentemente optaram por diodos laser ou um conjunto de diodos emissores de luz (LED, do inglês *Light-emitting Diode*) para iluminação, eliminando assim a necessidade de filtragem (GIOUX *et al.*, 2011; SAAGER *et al.*, 2013).

A maioria dos equipamentos SFDI, que foram documentados em publicações, faz uso de Dispositivos de Microespelhos Digitais (DMD, do inglês *Digital Micromirror Device*), com a finalidade de projetar padrões na amostra. Esses DMDs são equipados com uma grande variedade de espelhos que podem ser endereçados individualmente e inclinados para direcionar e regular o campo de iluminação (KOLPAKOV *et al.*, 2022).

Os detectores utilizados pela maioria dos equipamentos são câmeras de Dispositivo de Carga Acoplada (CCD, do inglês *Charge-coupled Device*) pois esses sensores oferecem uma boa qualidade de imagem em condições de pouca luz e com pouco ruído. O princípio operacional de um dispositivo de carga acoplada (CCD) está na conversão da energia da luz em cargas elétricas. Ele compreende uma série de pequenos componentes que respondem à luz, chamados de fotossensores ou fotodiodos, que são organizados sistematicamente em linhas e colunas. Quando expostos à luz, esses fotossensores transformam a energia da luz em cargas elétricas, diretamente proporcionais à intensidade da luz incidente. Posteriormente, essas cargas elétricas são transportadas para um circuito de leitura por meio de um processo conhecido como “transferência de carga”. Esse circuito de leitura “traduz” as cargas elétricas em sinais digitais, que retratam com precisão a imagem capturada. (ANGELO *et al.*, 2018; R. SPRING; J. FELLERS; W. DAVIDSON, 2023).

A Figura 02 apresenta um esquema geral de um sistema SFDI. Neste esquema é mostrado: uma lâmpada como fonte de iluminação; um modulador para projetar o padrão bidimensional de luz na amostra; filtros ópticos para transmitir, seletivamente, luz de diferentes comprimentos de onda; e um detector de fótons.

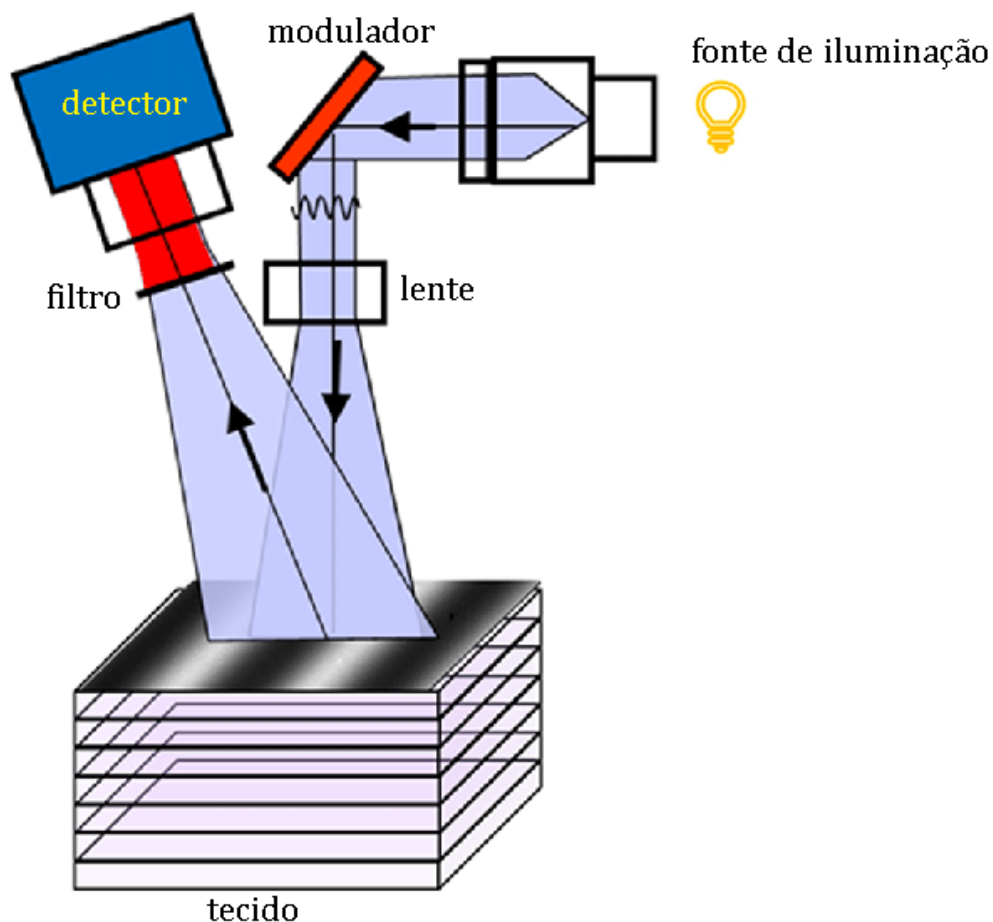


Figura 03: Esquema de um sistema SFDI, adaptado de Nguyen *et al.* (2013).

3.4. Processamento de Dados em SFDI

Ao processar os dados em SFDI, primeiramente são obtidos os dados de intensidade medida para cada padrão de iluminação senoidal que é projetado na amostra. As imagens obtidas como resultado do processo de coleta são submetidas à desmodulação computacional para separar a função de resposta tecidual correspondente à frequência espacial projetada. A maioria das técnicas ópticas difusas depende de uma medição de calibração para determinar a função de resposta do instrumento. Depois que essas informações são obtidas, as medições subsequentes podem ser ajustadas, eliminando a função de resposta para obter estimativas precisas de espalhamento e absorção. A remoção da função de resposta do instrumento é obtida comparando-a com um objeto simulador (fântoma ou *phantom*, em inglês) de calibração, com isso tem-se como resultado a refletância difusa (R_d) em função da frequência espacial (CUCCIA *et al.*, 2009; APPLGATE *et al.*, 2020).

A partir dos dados de refletância difusa (R_d) é necessário que haja um processamento através de modelo matemático baseado no transporte de luz, para que assim se possa obter os

coeficientes de absorção e espalhamento da amostra. Os coeficientes de absorção e espalhamento são importantes para descrever a fisiologia do tecido, pois todo tecido tem variações nas quantidades de espalhamento e absorção, de acordo com o comprimento de onda da luz. Além disso, desses coeficientes são extraídos os parâmetros de absorção (cromóforos) e parâmetros de espalhamento (*e.g.*, amplitude e potência de espalhamento) da amostra (APPLEGATE *et al.*, 2020; HORAN, 2020).

A princípio, a equação que descreve o transporte de luz é a mesma que descreve o transporte de radiação (RTE, do inglês *Radiative Transport Equation*). Essa formulação é complexa e é usada de modo geral em meios altamente não homogêneos e altamente absorventes. Como alternativa são comumente empregados dois métodos: a solução analítica (Modelo de Aproximação da Difusão) e a solução estocástica (Modelo de Monte Carlo) (APPLEGATE *et al.*, 2020).

O Modelo de Aproximação da Difusão é um modelo projetado especificamente para aplicação em meios difusos a partir da simplificação da equação de transporte radiativo para uma equação diferencial de primeira ordem, de forma que ela pode ser resolvida analiticamente (a equação de transporte radiativo simplificada para meios difusos é denominada equação de difusão). Esse modelo é mais adequado para cenários caracterizados por uma geometria relativamente uniforme e de pouca absorção, como é o caso dos tecidos biológicos (CUCCIA *et al.*, 2009; JACQUES; SAMATHAM; CHOUDHURY, 2010; APPLEGATE *et al.*, 2020).

O Fluxo de etapas para o processamento de dados, na Figura 03, consiste em: 1º Desmodulação e calibração dos dados da intensidade medida, resultando em imagens de R_d ; 2º Uso de modelo matemático de transporte de luz para obter informação sobre os coeficientes de absorção e espalhamento; 3º Uso de fórmulas para relacionar os coeficientes de absorção e espalhamento aos parâmetros de absorção e espalhamento, respectivamente, obtendo assim mapas da quantidade de diferentes cromóforos e mapas de amplitude e potência de espalhamento (WILSON; VISHWANATH; MYCEK, 2016).

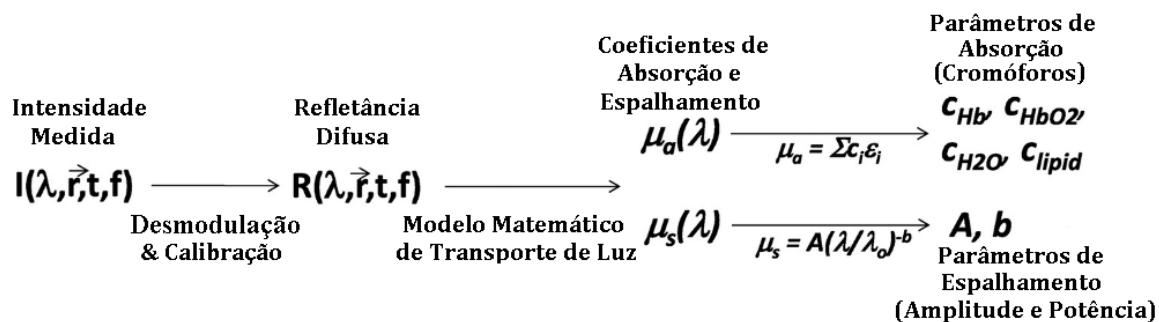


Figura 04: Fluxograma com as diferentes etapas da aquisição de dados, processamento e obtenção de parâmetros, adaptado de Wilson; Vishwanath; Mycek (2016).

Informações sobre as equações de transporte radioativo, equação de difusão, Método de Monte Carlo para imagens ópticas difusas, processamento, ferramentas e simuladores podem ser encontradas no site da *Virtual Photonics Technology Initiative* (<https://virtualphotonics.org>), do *Beckman Laser Institute*, da Universidade da Califórnia.

4. Materiais e Métodos

Os estudos incluídos nesta revisão foram limitados a pesquisas publicadas internacionalmente entre os anos de 2017 e 2023. Uma busca sistemática foi realizada em várias bases de dados, a saber, SPIE Digital Library, Optica Publishing Group, MDPI, ScienceDirect, Elsevier, PubMed, Web of Science, IEEE Xplore e Google Scholar. Os termos utilizados para a pesquisa incluíram “*spatial frequency domain imaging*”, “*imaging techniques*”, “*multimodality*”, “*hybrid technique*”, “*joint technique*”, “*combination technique*”, “SFDI”, entre outros. Adicionalmente, foram examinadas referências de estudos relevantes para identificar estudos adicionais.

A inclusão de estudos foi baseada em sua relevância com base na leitura de títulos e resumos, seguida por uma leitura completa. Foram excluídos estudos não relacionados ao tema principal, duplicados e aqueles com informações escassas sobre o assunto. Após isso, uma abordagem narrativa foi adotada para sintetizar os resultados. Em seguida, os estudos foram agrupados em categorias temáticas e seus principais achados foram resumidos. Por último, a revisão foi estruturada para destacar as descobertas mais relevantes e as tendências significativas.

5. Resultados

Foram analisados 78 estudos através da busca sistemática e, desses estudos, foram encontradas 6 técnicas multimodais diferentes. Complementarmente, foi pesquisado, especificamente, sobre cada técnica híbrida em publicações internacionais até o ano de 2023 e, baseado nessa busca, descreveu-se sucintamente sobre cada uma.

5.1. SFDI e Espectroscopia de Fluorescência

A espectroscopia de fluorescência é uma técnica óptica que detecta a luz emitida quando moléculas fluorescentes são excitadas pela luz em uma faixa específica de comprimento de onda e retornam ao seu estado fundamental. Essa técnica é frequentemente usada em biologia celular e molecular para visualizar estruturas específicas marcadas com fluoróforos (SAAGER *et al.*, 2011).

A técnica híbrida de SFDI e espectroscopia de fluorescência, nomeada Imagem Quantitativa de Fluorescência (qFI, do inglês *Quantitative Fluorescence Imaging*), é útil para acessar os cromóforos fluorescentes que são difíceis de detectar usando técnicas baseadas em reflexão. Embora a maioria das bandas de excitação intrínseca dos fluoróforos teciduais estejam na região ultravioleta (UV), várias moléculas podem ser detectadas na porção azul-violeta do espectro visível. Dessas, vale mencionar o dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, do inglês *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydride*) e flavinas, que atuam como transportadores de elétrons durante a respiração celular. Havendo também as proteínas estruturais elastina e colágeno, e porfirinas (comumente protoporfirina IX - PpIX), que demonstraram acumular-se especificamente em alguns tipos de câncer (BEAULIEU *et al.*, 2020).

Para se obter a qFI adquire-se as imagens para refletância difusa (R_d) e para intensidade de fluorescência devidamente calibradas. Em seguida essas imagens passam por um processamento baseado em modelos matemáticos de transporte de luz e fluorescência, *e.g.* modelo qFI e modelo de Fluorescência Corrigida por Atenuação (ACF, do inglês *Attenuation-corrected Fluorescence*), que ajustam os dados de R_d e fluorescência para formar uma imagem que permite a quantificação precisa da concentração de fluoróforos, ou seja, imagem quantitativa de fluorescência (SIBAI *et al.*, 2015; BEAULIEU *et al.*, 2020; URBAN; SUBHASH, 2021).

Normalmente, um sistema de imagem multimodal desse tipo consiste em uma ramificação central para detecção, com duas ramificações de iluminação em cada lado - uma para espectroscopia de fluorescência e refletância e a outra para SFDI de comprimento de onda único. A câmera é empregada para detecção de luz e é conectada a um filtro ajustável de cristal líquido (LCTF, do inglês *Liquid Crystal Tunable Filter*) por meio de uma lente de relé. A função principal de uma lente de relé é manipular opticamente a trajetória da luz, alongando todo o sistema óptico, além disso, também pode ser usada com o propósito de inverter a imagem (LAUTEMANN et al., 2015; SIBAI et al., 2015; BEAULIEU et al., 2020; URBAN; SUBHASH, 2021).

Para controlar e gerenciar a reflexão especular do tecido, um polarizador linear que pode ser ajustado manualmente é introduzido no caminho de detecção. A Figura 04 ilustra os esquemas do sistema, destacando a ótica de acoplamento e os dois ramos de iluminação que permitem a medição simultânea da refletância difusa e da espectroscopia de fluorescência (SIBAI et al., 2015; BEAULIEU et al., 2020; URBAN; SUBHASH, 2021).

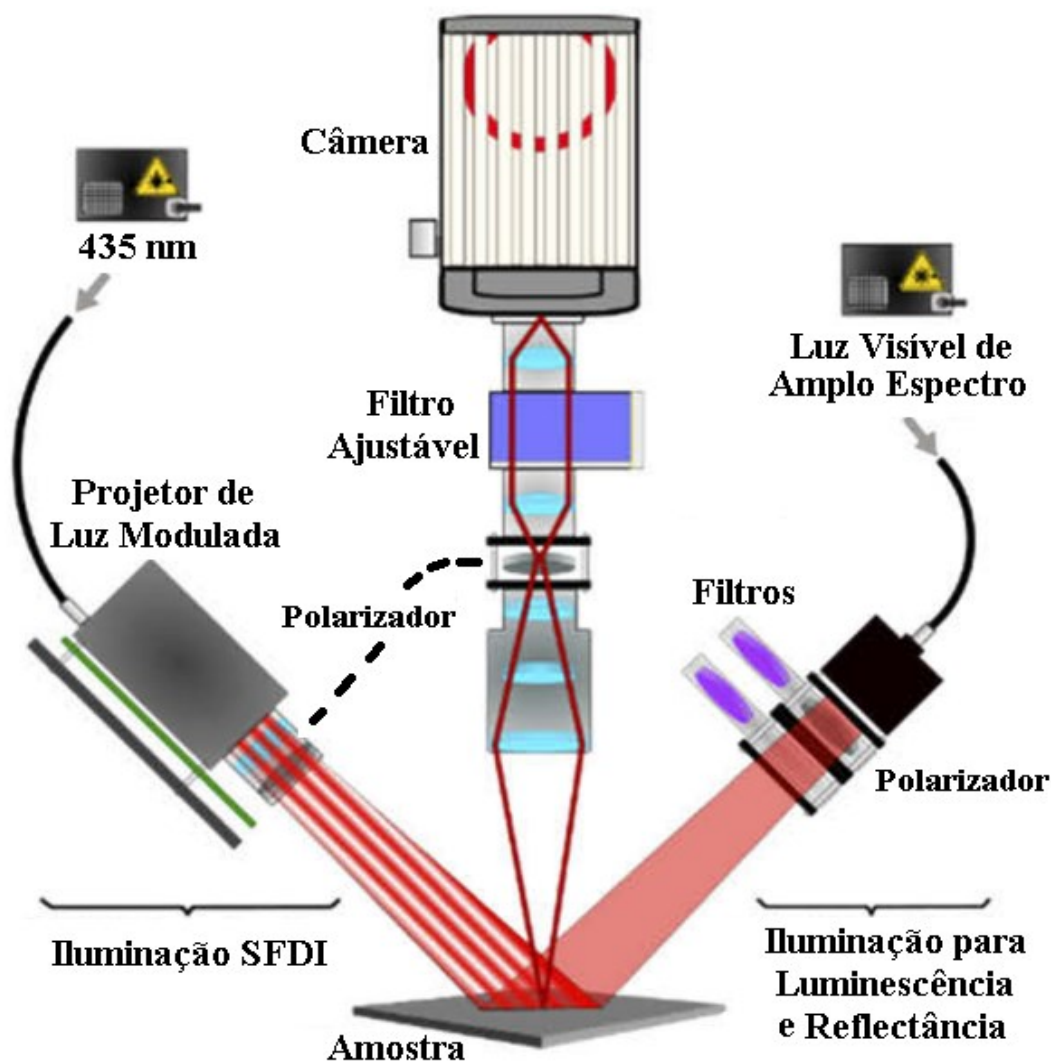


Figura 05: Esquema de um sistema qFI, adaptado de Beaulieu *et al.* (2020).

5.2. SFDI e Imagem de Speckle a Laser

Por meio da fusão das metodologias SFDI e Imagem de Speckle a Laser (LSI, do inglês *Laser Speckle Imaging*), é possível obter dados numéricos relativos à perfusão tecidual, ou seja, é possível quantificar o fluxo sanguíneo no tecido, fornecendo assim informações substanciais sobre a vitalidade do tecido, bem como a extensão da recuperação vascular (PONTICORVO *et al.*, 2014; LYU *et al.*, 2021).

A interpretação dos dados de LSI se torna mais complexa pela dispersão óptica. As características de absorção e espalhamento do tecido impactam a refletância medida de LSI. Consequentemente, separar os impactos do espalhamento e da absorção prova ser uma tarefa difícil quando se depende apenas de medições de refletância. Assim ao combinar imagens de LSI e de SFDI é possível corrigir a influência dessas propriedades ópticas nas medições do LSI

por meio da técnica SFDI, para assim obter uma avaliação numérica da circulação sanguínea. Por isso, o sistema SFDI-LSI também é chamado de sistema de Imagem Hemodinâmica Quantitativa (QHI, do inglês *Quantitative Hemodynamic Imaging*). A vantagem de usar o SFDI e o LSI juntos é que eles podem ser executados simultaneamente, economizando tempo e fornecendo informações de perfusão sanguínea (BURMEISTER *et al.*, 2015; LERTSAKDADET *et al.*, 2022; PHAN *et al.*, 2023).

A Figura 05 ilustra o arranjo multimodal empregado no experimento de Wilson *et al.* (2019) para avaliar o metabolismo absoluto no córtex de um rato. No cenário do SFDI, a fonte de iluminação direciona a luz para um modulador de luz espacial, que opera de forma semelhante a um projetor para projetar padrões de luz modulados espacialmente na amostra, capturando posteriormente a luz retroespalhada por meio de uma câmera. No caso do LSI, um laser emite luz coerente para iluminar a amostra, e o padrão resultante é capturado por meio de uma câmera.

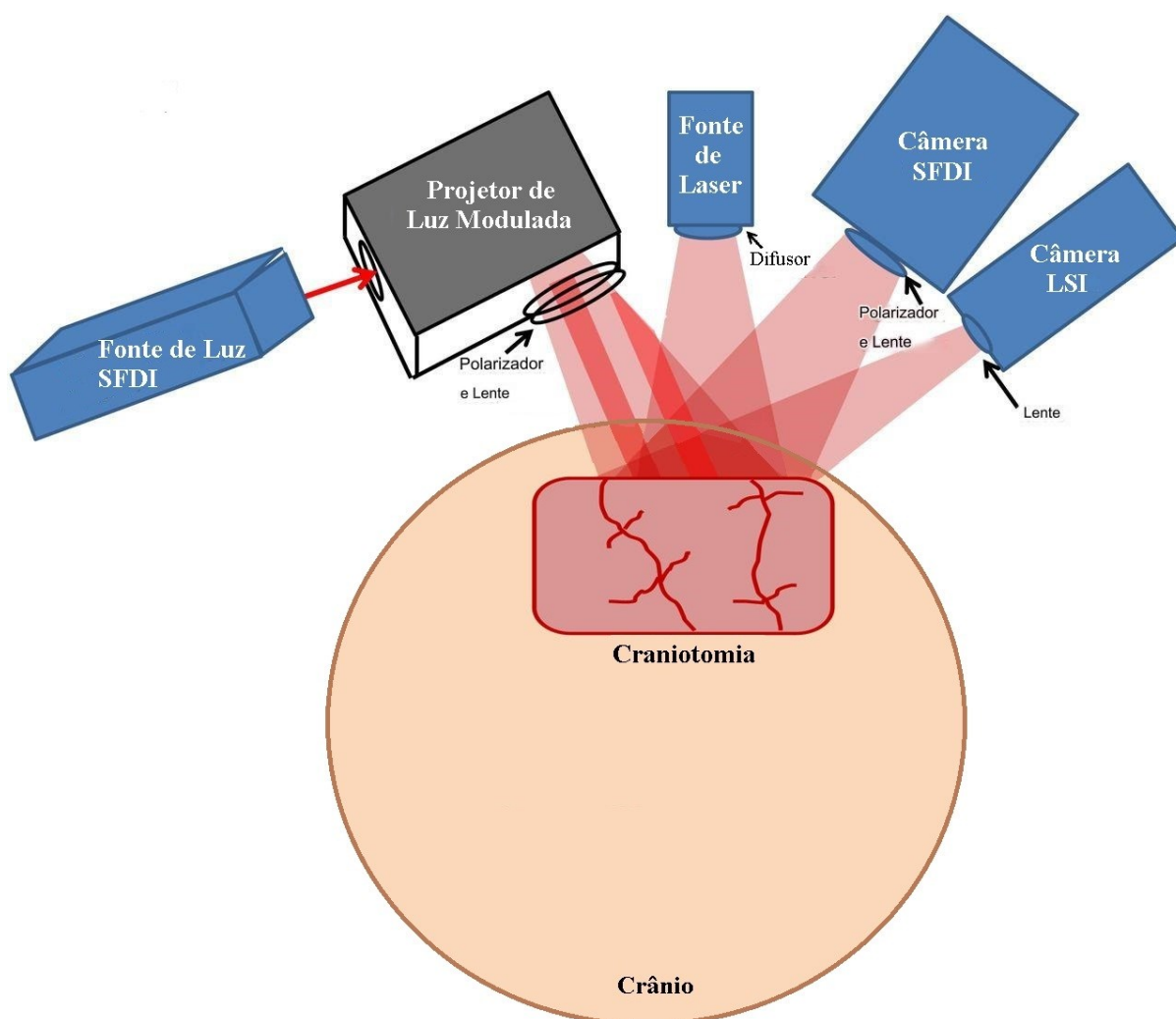


Figura 06: Esquema de um sistema SFDI-LSI, adaptado de Wilson *et al.* (2019).

5.3. Imagem no Domínio da Frequência Espacial Subdifusiva

A análise detalhada da Imagem no Domínio da Frequência Espacial Subdifusiva (sd-SFDI, do inglês *Subdiffusive Spatial Frequency Domain Imaging*) difere do convencional pois utiliza frequências espaciais de $0,5 \text{ mm}^{-1}$ ou maior para tecidos biológicos. A medida que a frequência espacial é aumentada, as ondas de densidade de fótons penetram menos profundamente no tecido. Enquanto as ondas de densidade de fótons de baixa frequência espacial [1–2] mm são descritas por espalhamento isotrópico, para as frequências utilizadas em sd-SFDI a propagação para frente e para trás é influenciada pela anisotropia de espalhamento e produz um padrão de fluência sub-superfície (KANICK *et al.*, 2014; MCCLATCHY *et al.*, 2016; STIER *et al.*, 2021).

Por isso, fótons refletidos encontrados na faixa subdifusa viajam mais rasos para o tecido ($<0,4 \text{ mm}$) em comparação com o SFDI convencional (Na técnica convencional de SFDI a profundidade de investigação pode variar de 1 a 3 mm e esses limites podem ser diferentes dependendo das características do sistema SFDI específico). Dito isso, o método sd-SFDI oferece uma abordagem inovadora para a obtenção de informações estruturais e dinâmicas em nível submicrométrico, ampliando as possibilidades de estudo em pesquisa biomédica e fornecendo insights valiosos para o desenvolvimento de diagnósticos e terapias mais precisas (KANICK *et al.*, 2014; MCCLATCHY *et al.*, 2016; STIER *et al.*, 2021).

Como consequência do espalhamento ser anisotrópico para o regime subdifuso, em sd-SFDI são utilizados modelos matemáticos de transporte de luz voltados a solucionar o espalhamento Mie, também chamados modelos subdifusivos, com isso as imagens obtidas contém parâmetros de espalhamento subdifuso, incluindo o coeficiente de espalhamento reduzido, μ_s' , e um parâmetro de função de fase, $\gamma = (1-g_2)/(1-g_1)$, que caracteriza a probabilidade de retroespalhamento do meio e é expresso como uma razão ponderada dos dois primeiros momentos de Legendre da função de fase de dispersão, g_1 e g_2 (KANICK *et al.*, 2014; MCCLATCHY *et al.*, 2016; STIER *et al.*, 2021).

A Figura 06 mostra os resultados do experimento de Kanick *et al.* (2014) na medição da cicatriz na mão de um voluntário saudável usando sd-SFDI. Nessa figura é possível ver dois mapas de refletância - um para $f_x=0,0\text{mm}^{-1}$ e outro para $f_x=0,5\text{mm}^{-1}$. Além disso, é mostrado a imagem gerada para os parâmetros de espalhamento subdifuso μ_s' e γ .

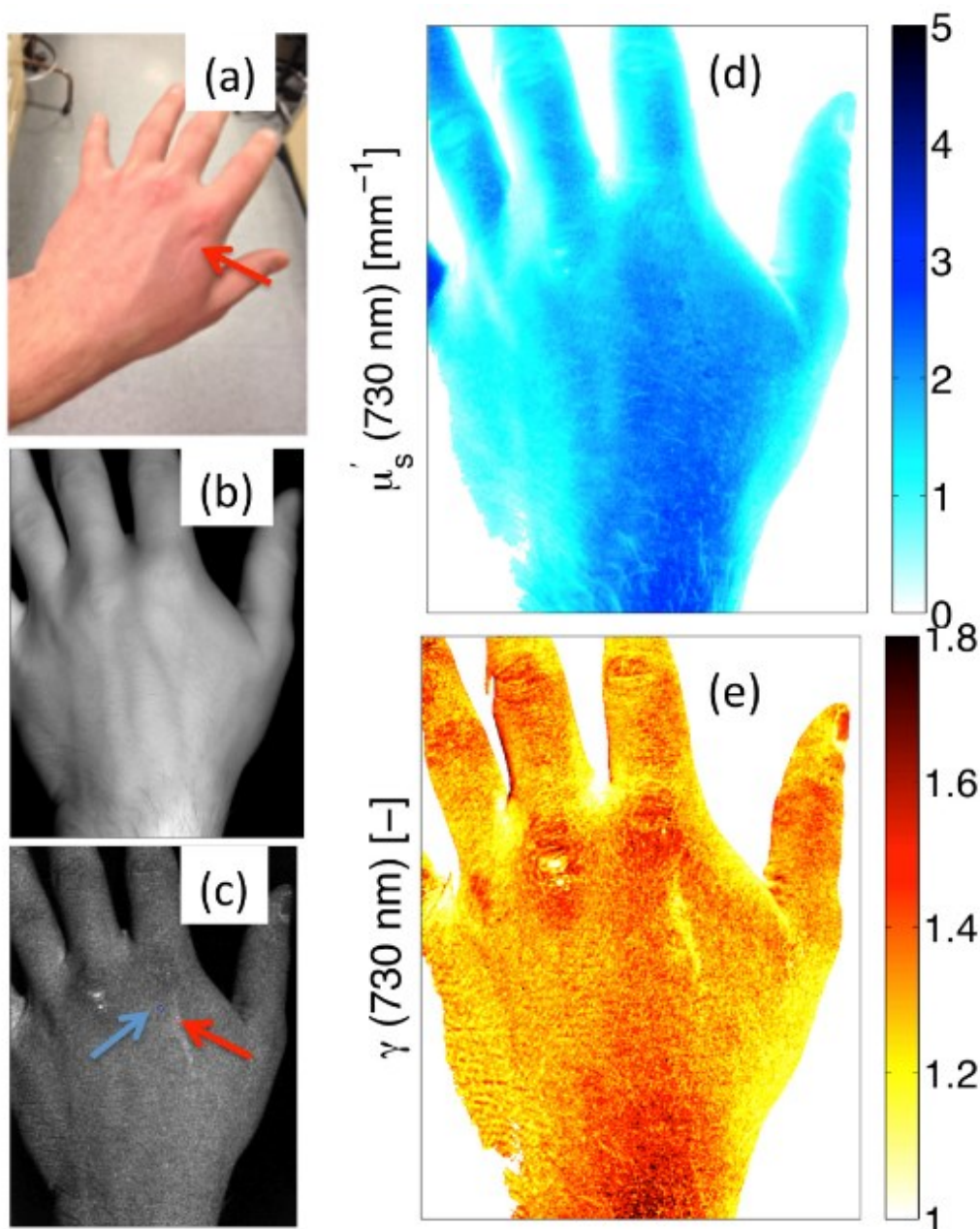


Figura 07: Medição da cicatriz na mão de um voluntário. (a) Fotografia colorida. (b) e (c) mostram mapas de refletância em frequências espaciais baixas ($f_x=0,0\text{mm}^{-1}$) e altas ($f_x=0,5\text{mm}^{-1}$), respectivamente. (d) e (e) mostram mapas espaciais de μ_s' e γ em 730 nm. Imagem retirada de Kanick *et al.* (2014).

5.4. SFDI e Imagem de Luz Polarizada

A Imagem no Domínio de Frequência Espacial Polarizada (pSFDI, do inglês *Polarized Spatial Frequency Domain Imaging*) é uma técnica de imagem óptica que combina a técnica de imagem no domínio de frequência espacial (SFDI) com a técnica de Imagem de Luz Polarizada (PLI, do inglês *Polarized Light Imaging*) a fim de mapear com precisão a orientação das fibras de colágeno na camada superficial do tecido mole. Semelhante ao PLI, o pSFDI emprega

polarizadores lineares rotativos para capturar imagens de tecidos em diferentes ângulos de polarização (YANG *et al.*, 2015; OHANINA, 2022; HURLEY, 2023).

A Figura 07 apresenta em esquemas as instrumentações de (A.) pSFDI, (B.) PLI e (C.) SFDI.

Ao alterar o ângulo de polarização da luz incidente, as fibras cilíndricas de colágeno exibem uma resposta periódica, em que a intensidade da luz retroespalhada é maior quando o ângulo de polarização se alinha com a orientação da fibra. O pSFDI mede essa resposta de intensidade periódica em cada pixel de uma imagem e, posteriormente, determina a orientação da fibra correspondente. Estruturas fibrosas altamente alinhadas exibem fortes propriedades de dispersão de luz dependentes de polarização. Como uma aproximação, os tecidos fibrosos de dispersão de luz são modelados como cilindros dielétricos individuais infinitamente longos, assim objetiva-se usar a teoria da dispersão dependente da polarização por cilindros para estabelecer a relação entre o sinal de luz polarizado coletado e a orientação da fibra. (YANG *et al.*, 2015; OHANINA, 2022; HURLEY, 2023).

Na Figura 08 é possível visualizar em (A.) a relação geométrica entre a luz polarizada e fibra de colágeno. Já em (B.) é mostrada a relação da intensidade da luz retroespalhada e o ângulo de orientação da fibra em relação ao polarizador.

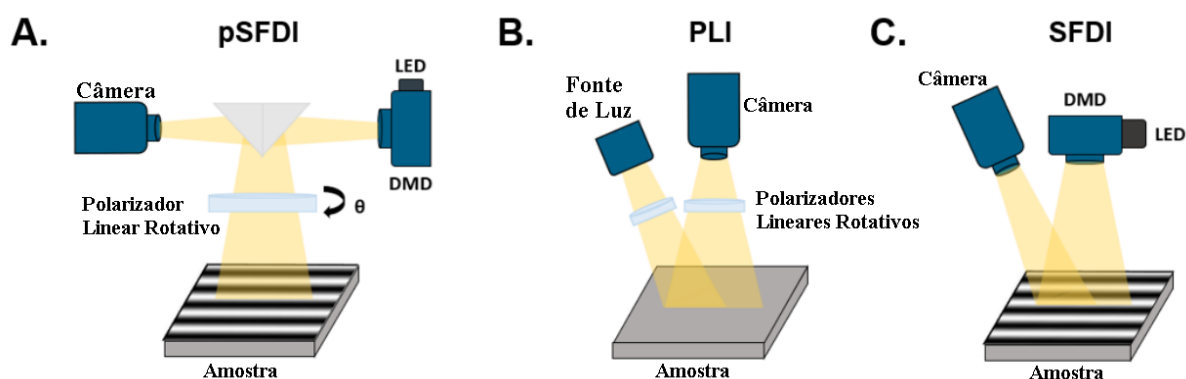


Figura 08: Esquema de sistema para (A) pSFDI (B) PLI e (C) SFDI. Retirado de Hurley (2023).

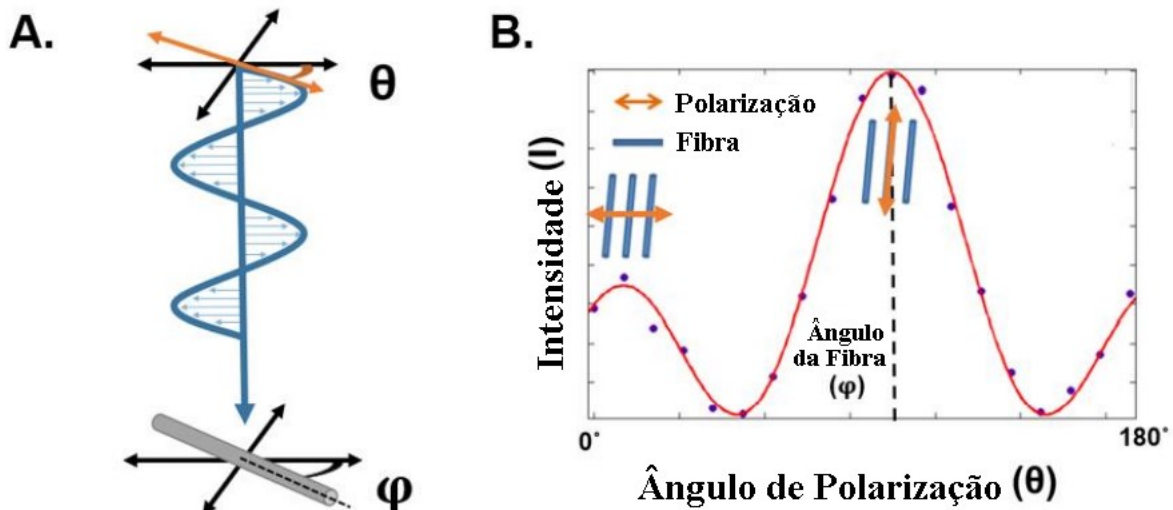


Figura 09: (A) Geometria da luz polarizada linearmente em um ângulo de polarização, θ , incidente sobre uma fibra de colágeno orientada em um ângulo desconhecido, φ . (B) Intensidade da luz retroespalhada pelas fibras.

Adaptado de Hurley (2023).

5.5. Imagem em Tempo Real

O fornecimento de imagens quantitativas de subsuperfície em tempo real representa um obstáculo significativo, o que restringiu bastante a implementação mais ampla de imagens ópticas difusas em ambientes médicos. A metodologia SFDI padrão exige a coleta sequencial de várias imagens moduladas espacialmente para recuperar mapas de propriedades ópticas, inviabilizando a obtenção de imagem em tempo real. Normalmente, esse processo de aquisição envolve a utilização de pelo menos duas frequências espaciais distintas e três ou mais mudanças de fase, o que leva a uma maior precisão e qualidade visual. Portanto, uma abordagem foi desenvolvida com o objetivo de obter imagens em tempo real: o método de Retrato Instantâneo de Propriedades Ópticas (SSOP, do inglês *Single Snapshot of Optical Properties*) (SSOP) (AGUÉNOUNON *et al.*, 2020).

Em contraste com a abordagem SFDI tradicional, que requer um mínimo de seis imagens para obter a quantificação, o SSOP apresenta uma implementação alternativa do SFDI que permite a extração rápida de propriedades ópticas por meio da aquisição de uma única imagem de alta frequência espacial que é processada linha por linha. As linhas são analisadas no domínio de Fourier em uma abordagem unidimensional aplicando uma Transformada Rápida de Fourier (do inglês: *Fast Fourier Transform*, abreviado FFT). Ao processar uma linha, todo o espectro passa por um filtro de suavização no domínio da frequência. Em seguida, a frequência espacial que foi modulada f_{AC} é identificada através do pico de intensidade, desconsiderando o pico da

frequência espacial $f_{DC}=0,00\text{mm}^{-1}$. Assim que essa frequência f_{AC} é encontrada, determina-se uma frequência de corte f_C entre f_{AC} e f_{DC} que é estabelecida automaticamente como mínimo local mais próximo de f_{AC} . Com isso os componentes de modulação de amplitude DC e AC (ainda no domínio de Fourier) são separados por filtros passa-faixa – para o componente DC é utilizado filtro retangular ideal $[0; f_C]$ e para o componente AC o filtro retangular ideal $[f_C; f_{m\acute{a}x}]$, sendo $f_{m\acute{a}x}$ a frequência espacial máxima. Por fim, a linha DC e AC no domínio de Fourier são processados separadamente via Transformada Rápida de Fourier Inversa (IFFT, do inglês *Inverse Fast Fourier Transform*), e dão origem às linhas DC e AC no domínio espacial, respectivamente. Este processo é repetido para cada linha na imagem e é exemplificado na Figura 09. Depois de processar todas as linhas até completar as imagens de modulação de amplitude DC e AC no domínio espacial, essas imagens são utilizadas para obter a refletância difusa nessas duas frequências espaciais através da calibração usando um fantoma com propriedades ópticas conhecidas. Posteriormente, o fluxo de trabalho geral é semelhante ao do SFDI (VERVANDIER; GIOUX, 2013; VAN DE GIESSEN; ANGELO; GIOUX, 2015).

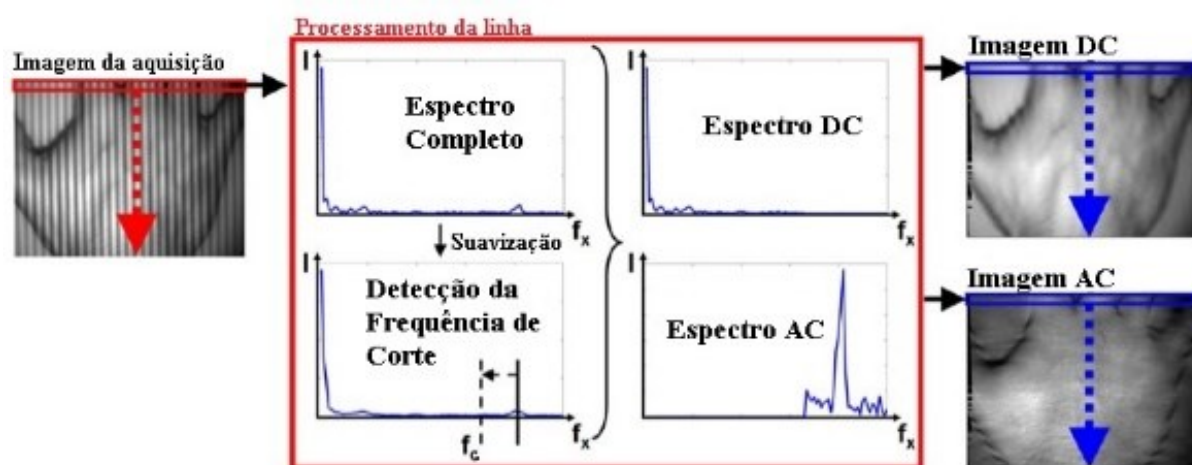


Figura 10: Fluxo de processamento de uma única linha de uma imagem com alta frequência espacial modulada usando SSOP. Adaptado de Vervandier; Gioux (2013).

Para reduzir ainda mais o tempo de obtenção da imagem final utiliza-se uma Tabela de Consulta (LUT, do inglês *Look-Up Table*) pré-computada. Descobriu-se essa forma de extração de propriedades ópticas ao investigar as características de sensibilidade da refletância difusa às alterações na absorção e espalhamento em frequências espaciais baixas e altas (ANGELO *et al.*, 2016; GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019).

Sabe-se que as baixas frequências espaciais exibem sensibilidade às mudanças na absorção e na dispersão. Por outro lado, as altas frequências espaciais demonstram principalmente

sensibilidade às mudanças no espalhamento. Consequentemente, utilizando apenas duas frequências espaciais, uma baixa (*e.g.*, $f_x=0\text{mm}^{-1}$) e uma mais alta (*e.g.*, $f_x=0,2\text{mm}^{-1}$), é possível extrair coeficientes de absorção e de espalhamento reduzidos. Essas frequências espaciais específicas são comumente empregadas devido à sua capacidade de encontrar um equilíbrio entre a relação sinal/ruído para detectar a modulação de amplitude, facilitando medições rápidas, e sua capacidade de separar efetivamente as propriedades ópticas sem amplificar a sensibilidade à imprecisão no modelo quando há contraste dependente da profundidade. Para conseguir isso, é utilizada uma Tabela de Consulta (LUT) pré-calculada de soluções para refletância difusa. Ela leva em consideração uma faixa especificada de absorção e valores reduzidos de espalhamento. Ao medir a refletância difusa nessas duas frequências espaciais, é possível determinar os valores correspondentes de absorção e espalhamento reduzido a partir da LUT (ANGELO *et al.*, 2016; GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019).

5.6. Imagem Endoscópica por Método de Retrato Instantâneo de Propriedades Ópticas

A endoscopia é um procedimento médico que envolve o uso de um tubo com uma luz e uma câmera acoplada a ele (endoscópio), para visualizar e examinar os órgãos e estruturas internas do corpo. A endoscopia pode fornecer imagens detalhadas e em tempo real da área afetada, ajudando os médicos a fazer diagnósticos precisos e planejar estratégias de tratamento adequadas. No caso da endoscopia somada ao SFDI um endoscópio rígido é usado com um canal para projetar iluminação espacialmente modulada e segundo canal para visualizar a refletância difusa em uma câmera CCD. Além disso o uso do método SSOP é necessário, pois permite a viabilidade de imagem em tempo real (ANGELO; VAN DE GIESSEN; GIOUX, 2015; ANGELO; VAN DE GIESSEN; GIOUX, 2017).

A Figura 10 mostra uma representação esquemática de uma configuração comum de um equipamento de endoscopia por SSOP. A luz emitida por uma fonte de diodo laser sofre expansão e colimação por meio de lentes (L) e, posteriormente, passa por uma máscara de transmissão (Imagem) que exibe um padrão de atenuação senoidal. A luz que emana do plano da máscara é então concentrada usando uma lente objetiva (Obj) e depois polarizada linearmente (Pol.) antes de ser conectada ao primeiro canal de imagem do endoscópio. O padrão de iluminação é projetado na amostra e coletado através do segundo canal de imagem do endoscópio. A luz é mais uma vez polarizada (Pol.) para eliminar quaisquer reflexos

especulares e por fim é captada por uma câmera CCD. No lado direito da Figura 10, uma imagem real do endoscópio é exibida, enquanto o lado esquerdo apresenta a extremidade funcional que compreende os dois canais de imagem.

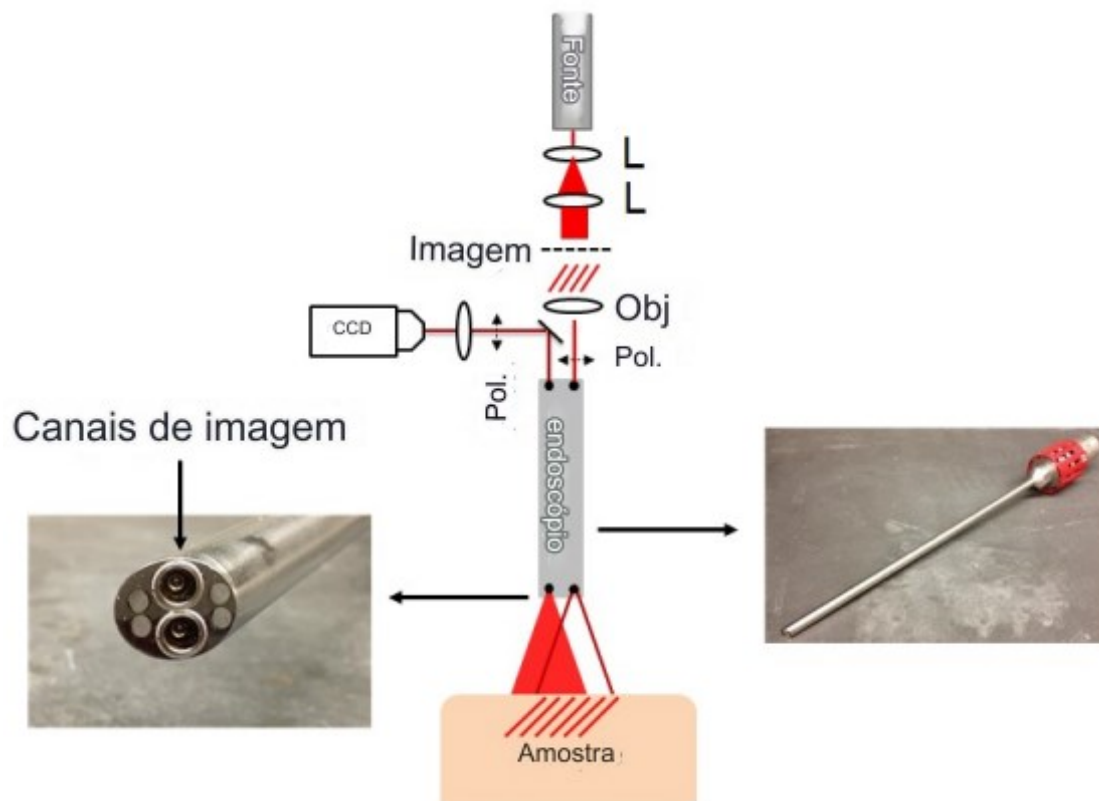


Figura 11: Esquema sistema endoscópico com SFDI. Adaptado de Angelo; Van De Giessen; Gioux (2015).

6. Discussões

A utilização de técnicas multimodais em imagens ópticas difusas é notoriamente dotada de uma metodologia sofisticada no campo da pesquisa biomédica e do diagnóstico clínico. Essa tática envolve a fusão de várias metodologias ópticas, cada uma possuindo atributos únicos, a fim de adquirir uma compreensão abrangente e complementar dos atributos dos tecidos biológicos. No campo do diagnóstico, essa abordagem multimodal oferece vários benefícios notáveis.

Em primeiro lugar, a integração de diversas modalidades ópticas facilita uma avaliação mais precisa e abrangente das características ópticas dos tecidos biológicos. Embora certas metodologias tenham a capacidade de acentuar atributos superficiais, como vasos sanguíneos, outras oferecem uma visão profunda da constituição molecular e do arranjo celular. Essa relação sinérgica leva a uma descrição mais completa e elaborada dos tecidos, aumentando a sensibilidade e a especificidade do processo diagnóstico.

Além disso, a utilização de metodologias multimodais tem o potencial de superar as restrições inerentes às modalidades individuais, aumentando assim a capacidade de discriminar entre vários estados patológicos. Por exemplo, a fusão de fluorescência e luz branca tem a capacidade de acentuar regiões duvidosas em escala molecular, enquanto a elastografia óptica pode fornecer informações sobre a rigidez do tecido, facilitando assim a detecção de lesões ou tumores.

A abordagem multimodal também permite o aprimoramento da resolução espacial e da profundidade de penetração, já que técnicas ópticas distintas possuem atributos particulares em relação a esses parâmetros. Esse recurso se mostra especialmente vantajoso ao explorar estruturas dentro de diversas camadas de tecido e em profundidades variadas, contribuindo assim para uma avaliação mais abrangente das patologias.

Além disso, por meio da integração de dados de várias modalidades, torna-se viável adquirir uma avaliação mais completa e confiável, potencialmente diminuindo a ocorrência de falsos positivos e falsos negativos. A combinação de técnicas multimodais apresenta um ponto de vista mais abrangente, aumentando a confiança nas determinações diagnósticas.

Conseqüentemente, ao considerar o diagnóstico, os benefícios decorrentes da utilização de técnicas multimodais no contexto de imagens ópticas difusas propiciam uma caracterização

mais ampla e precisa dos tecidos, superando as limitações individuais, otimizando a resolução e a profundidade da penetração no tecido e diminuindo as incertezas diagnósticas ao incorporar várias informações complementares. Essa abordagem auspiciosa tem o potencial de melhorar substancialmente a precisão e a eficácia do diagnóstico clínico em ambientes biomédicos.

6.1. SFDI e Espectroscopia de Fluorescência

A Imagem Quantitativa de Fluorescência (qFI) oferece uma avaliação metódica da fluorescência em amostras biológicas, permitindo o exame de processos moleculares em escala celular. Essa técnica se mostra inestimável no campo da biologia celular e molecular, pois enfatiza regiões de atividade metabólica e a manifestação de biomarcadores. As desvantagens dessa técnica abrangem a necessidade de agentes fluorescentes específicos, desafios potenciais envolvendo fotodegradação e complexidades na penetração efetiva da luz em tecidos mais densos. Além disso, a interpretação precisa dos resultados exige uma consideração meticulosa das condições experimentais e ajustes para os efeitos nos tecidos (SAAGER *et al.*, 2011; SIBAI *et al.*, 2015; BEAULIEU *et al.*, 2020; URBAN; SUBHASH, 2021).

6.2. SFDI e Imagem de Speckle a Laser

A imagem hemodinâmica quantitativa fornece dados cruciais relativos à circulação sanguínea e aos níveis de oxigênio nos tecidos. Essa metodologia é fundamental em domínios como neuroimagem funcional, supervisão cirúrgica e avaliação de distúrbios vasculares. Contudo as restrições abrangem a necessidade de modelos matemáticos intrincados, a vulnerabilidade a distorções induzidas pelo movimento e as complexidades em regiões com contraste hemodinâmico diminuído (PONTICORVO *et al.*, 2014; BURMEISTER *et al.*, 2015; WILSON *et al.*, 2019; LYU *et al.*, 2021; LERTSAKDADET *et al.*, 2022; PHAN *et al.*, 2023).

6.3. Imagem no Domínio da Frequência Espacial Subdifusiva

A Imagem no Domínio da Frequência Espacial Subdifusiva (sd-SFDI) é vantajosa ao apresentar um exame extensivo das características microestruturais dos tecidos, fornecendo uma compreensão profunda em escalas minúsculas. Esse método prova ser inestimável no exame dos mecanismos celulares e teciduais no campo da investigação biomédica. Mas as complicações surgem devido a suscetibilidade a artefatos que podem surgir devido a variações

na geometria experimental, condições ambientais ou propriedades ópticas não ideais dos tecidos. A presença de artefatos pode impactar a precisão dos resultados obtidos. Outra desvantagem encontra-se na forte dependência para algoritmos sofisticados de processamento de imagens, isso porque o desenvolvimento e a implementação desses algoritmos podem ser desafiantes, exigindo expertise significativa em processamento de sinal e análise de imagem (KANICK *et al.*, 2014; MCCLATCHY *et al.*, 2016; STIER *et al.*, 2021).

6.4. SFDI e Imagem de Luz Polarizada

O pSFDI oferece vários benefícios, pois fornece informações valiosas sobre as características de anisotropia, caracterização de estruturas colágenas e pode ser útil no monitoramento de lesões de pele, avaliação de queimaduras, entre outras aplicações clínicas. Sua utilidade se estende aos estudos de remodelação tecidual e à análise da matriz extracelular. Dentre os obstáculos vale ressaltar a complexidade da análise polarimétrica, a vulnerabilidade a artefatos e as restrições em relação a tecidos altamente dispersivos (YANG *et al.*, 2015; OHANINA, 2022; HURLEY, 2023).

6.5. Imagem em Tempo Real

A vantagem da imagem em tempo real está na captura de propriedades ópticas em uma única imagem de maneira eficiente e rápida, permitindo a caracterização instantânea de tecidos. No geral, o método SSOP tem um desempenho semelhante ao método padrão de seis imagens. Isso é valioso em contextos clínicos onde a rapidez é essencial. As limitações dessa técnica incluem a simplificação da informação obtida, limitações na profundidade de penetração, potencial degradação da imagem e a potencial perda de detalhes em comparação com técnicas mais complexas (VERVANDIER; GIOUX, 2013; VAN DE GIESSEN; ANGELO; GIOUX, 2015; ANGELO *et al.*, 2016; GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019; AGUÉNOUNON *et al.*, 2020).

6.6. Imagem Endoscópica por Método de Retrato Instantâneo de Propriedades Ópticas

De forma vantajosa, essa técnica pode fornecer informações sobre composição tecidual, vascularização e patologia, auxiliando no diagnóstico e tratamento de várias doenças. Com essa técnica os médicos podem obter *feedback* em tempo real sobre as propriedades dos tecidos

avaliados, potencialmente melhorando a precisão do diagnóstico e orientando as intervenções terapêuticas. No entanto, o SSOP tem limitações na profundidade de penetração, o que pode limitar sua utilidade em tecidos mais profundos. Além disso, endoscopia por SSOP ainda é uma técnica relativamente nova e requer mais validação clínica para determinar sua eficácia em diferentes tipos de procedimentos e tecidos. Ademais, a eficiência do acoplamento óptico e a potência de iluminação têm o potencial de impactar a qualidade da imagem. Isso, por sua vez, pode restringir a resolução e a precisão da técnica (ANGELO; VAN DE GIESSEN; GIOUX, 2015; ANGELO; VAN DE GIESSEN; GIOUX, 2017).

6.7. Possíveis Caminhos Para Aprimorar Essas Técnicas E Direcionar As Futuras Pesquisas

Dentre os possíveis caminhos para aprimorar essas técnicas e direcionar as futuras pesquisas, estão:

- **A Validação Rigorosa em Ambientes Clínicos:** Realizar estudos clínicos abrangentes para validar a aplicabilidade das técnicas em ambientes clínicos, comparando os resultados com padrões de referência e garantindo a confiabilidade diagnóstica.
- **Melhorias em Métodos de Correção de Movimento:** Desenvolver métodos mais eficazes para a correção de artefatos de movimento, garantindo a qualidade das imagens e a confiabilidade dos dados em ambientes clínicos.
- **Desenvolvimento de Sistemas de Imagem Sensíveis:** Investir em tecnologias que permitam o desenvolvimento de sistemas de imagem mais sensíveis, aumentando a capacidade de detecção e melhorando a resolução em estudos hemodinâmicos.
- **Integração com Outras Técnicas Ópticas:** Explorar a integração do SFDI com outras técnicas ópticas para fornecer uma visão mais abrangente e complementar das propriedades dos tecidos, otimizando a interpretação e a utilidade clínica (*e.g.* SFDI com Espectroscopia Raman, SFDI com Tomografia de Coerência Óptica, SFDI com Termografia Infravermelha, entre outras possibilidades).

7. Conclusões

Em conclusão, a implementação de uma abordagem multimodal dentro da estrutura de técnicas ópticas avançadas se apresenta como uma tática altamente encorajadora para oferecer uma perspectiva mais abrangente sobre as propriedades físicas dos tecidos biológicos. Cada uma dessas técnicas possui características distintas e méritos particulares, atuando como complementos entre si, a fim de transcender as restrições individuais e fornecer informações intrincadas sobre várias facetas da análise óptica.

O qFI é notável em sua capacidade de analisar processos moleculares no nível celular, enquanto o QHI desempenha um papel crucial na avaliação do fluxo sanguíneo e da oxigenação dos tecidos. O sd-SFDI oferece informações valiosas sobre as características microestruturais, e o pSFDI, por meio de seu exame da polarização da luz, prova ser uma ferramenta inestimável na investigação de estruturas colágenas. A técnica SSOP, por outro lado, se distingue por sua eficiência e velocidade na obtenção de informações ópticas. Além disso, a técnica de imagem endoscópica por SSOP apresenta potencial em termos de melhorar a precisão do diagnóstico e facilitar intervenções terapêuticas mais seguras e eficazes em comparação com outras técnicas endoscópicas.

Apesar das contribuições significativas feitas por essas técnicas, é crucial reconhecer os obstáculos inerentes que elas apresentam, incluindo a natureza intrincada dos instrumentos usados, a necessidade de medidas corretivas avançadas, a vulnerabilidade a artefatos e as restrições em contextos clínicos específicos. No entanto, o progresso nos esforços de pesquisa e desenvolvimento pode efetivamente enfrentar essas limitações, aumentando assim a acessibilidade, confiabilidade e aplicabilidade dessas técnicas em ambientes clínicos.

A integração contínua, a otimização de protocolos experimentais e a validação rigorosa em diversos cenários clínicos são os principais fatores que determinarão o futuro das técnicas multimodais. À medida que a pesquisa científica avança, a combinação dessas abordagens tem o potencial de explorar territórios desconhecidos em termos de diagnósticos mais precisos, monitoramento de tratamentos e compreensão profunda das características fisiológicas e patológicas dos tecidos biológicos. A influência crescente dessas técnicas multimodais na prática clínica e na pesquisa biomédica está expandindo, pois elas oferecem uma perspectiva óptica mais elaborada e abrangente que impulsiona o avanço do conhecimento e do tratamento de várias condições médicas.

8. Referências

AGUÉNOUNON E. et al. Real-time, wide-field and high-quality single snapshot imaging of optical properties with profile correction using deep learning. **Biomedical Optics Express**, v. 11, n. 10, p. 5701–5701, 18 set. 2020.

ANAND, S.; CICCHI R.; PAVONE, F. S. Optical Fiber-Probe Spectroscopy of Brain Tumors. **Elsevier eBooks**, p. 1–23, 1 jan. 2019.

ANGELO, J. et al. Ultrafast optical property map generation using lookup tables. **Journal of Biomedical Optics**, v. 21, n. 11, p. 110501–110501, 30 nov. 2016.

ANGELO, J.P.; VAN DE GIESSEN, M.; GIOUX, S.; Real-time endoscopic optical properties imaging using Single Snapshot of Optical Properties (SSOP) imaging. **Proceedings of SPIE**, 13 mar. 2015.

ANGELO, J.P.; VAN DE GIESSEN, M.; GIOUX, S.; Real-time endoscopic optical properties imaging. **Biomedical Optics Express**, v. 8, n. 11, p. 5113–5113, 19 out. 2017.

APPLEGATE, M. B. et al. OpenSFDI: an open-source guide for constructing a spatial frequency domain imaging system. **Journal of Biomedical Optics**, v. 25, n. 01, p. 1–1, 10 jan. 2020.

BEAULIEU, É. et al. Wide-field optical spectroscopy system integrating reflectance and spatial frequency domain imaging to measure attenuation-corrected intrinsic tissue fluorescence in radical prostatectomy specimens. **Biomedical Optics Express**, v. 11, n. 4, p. 2052–2052, 17 mar. 2020.

BURMEISTER, D. M. et al. Utility of spatial frequency domain imaging (SFDI) and laser speckle imaging (LSI) to non-invasively diagnose burn depth in a porcine model. **Burns**, v. 41, n. 6, p. 1242–1252, 1 set. 2015.

CUCCIA, D. J. et al. Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging. **Journal of Biomedical Optics**, v. 14, n. 2, p. 024012–024012, 1 jan. 2009.

DE FARIA, D. L. A.; SANTOS, L. G. C.; GONÇALVES, N. S. Uma Demonstração Sobre o Espalhamento Inelástico de Luz: Repetindo o Experimento de Raman. **Química Nova**, v. 20, n. 3, p. 319–323, 1 jun. 1997.

FERREIRA, D. S. et al. Autofluorescence spectroscopy of a human gastrointestinal carcinoma cell line - design of optical sensors for the detection of early stage cancer. **Uminho.pt**, 2014.

GIL, E. S. Estudo fotofísico e fotoquímico de derivados de azidas e 1H-1,2,3-triazóis por métodos de estrutura eletrônica. **Ufrgs.br**, 2019.

GIOUX S. et al. First-in-human pilot study of a spatial frequency domain oxygenation imaging system. **Journal of Biomedical Optics**, v. 16, n. 08, p. 1–1, 1 ago. 2011.

GIOUX S.; MAZHAR, A.; CUCCIA, D. J. Spatial frequency domain imaging in 2019: principles, applications, and perspectives. **Journal of Biomedical Optics**, v. 24, n. 07, p. 1–1, 20 jun. 2019.

HAYAKAWA, Carole K. et al, Optical sampling depth in the spatial frequency domain, *Journal of Biomedical Optics*, v. 24, n. 07, p. 1, 2018.

HORAN, S. T. **Spectral Methods For Solving the Radiative Transport Equation in Single and Double Spherical Harmonics and Their Application to Optical Imaging**. Dissertation (Doctor of Philosophy in Mathematics) - University of California. Irvine. 2020.

HURLEY, A. **Rapid Polarized Spatial Frequency Domain Imaging for Mapping Dynamic Fiber Orientation in Heart Valves**. Disponível em: <<https://repositories.lib.utexas.edu/items/d0c46b6b-39a5-412f-a270-3566e2d31880>>. Acesso em: [s.d.].

JACQUES, S. L.; SAMATHAM R.; CHOUDHURY N., Rapid spectral analysis for spectral imaging. **Biomedical Optics Express**, v. 1, n. 1, p. 157–157, 15 jul. 2010.

KANICK, S. C. et al. Sub-diffusive scattering parameter maps recovered using wide-field high-frequency structured light imaging. **Biomedical Optics Express**, v. 5, n. 10, p. 3376–3376, 3 set. 2014.

KOLPAKOV, A. et al. Study of the Optical Properties of Biological Tissues Quantitative Assessment Possibility using Spatial-Frequency Domain Imaging. 2022.

LAKOWICZ, J. R. Introduction to Fluorescence. **Springer eBooks**, p. 1–23, 1 jan. 1999.

LAUTEMANN, K. et al. Instrumentation for Arthroscopy and Sports Medicine. **Springer eBooks**, p. 3273–3291, 1 jan. 2015.

LERTSAKDADET, B. et al. Assessing multimodal optical imaging of perfusion in burn wounds. **Burns**, v. 48, n. 4, p. 799–807, 1 jun. 2022.

LICHTMAN, J. W.; CONCHELLO, J. Fluorescence microscopy. **Nature Methods**, v. 2, n. 12, p. 910–919, 18 nov. 2005.

LYU, L. et al. The application of SFDI and LSI system to evaluate the blood perfusion in skin flap mouse model. **Lasers in Medical Science**, v. 37, n. 2, p. 1069–1079, 2 jul. 2021.

MARTÍ-BONMATÍ, L. et al. Multimodality imaging techniques. **Contrast Media & Molecular Imaging**, v. 5, n. 4, p. 180–189, 1 jul. 2010.

MAZHAR, A. et al. Implementation of an LED-based clinical spatial frequency domain imaging system. **Proceedings of SPIE**, 9 fev. 2012.

MCCLATCHY, D. M. et al. Wide-field quantitative imaging of tissue microstructure using sub-diffuse spatial frequency domain imaging. **Optica**, v. 3, n. 6, p. 613–613, 9 jun. 2016.

MELLORS, Ben O. L.; DEHGHANI, Hamid, A Pixel-Dependent Finite Element Model for Spatial Frequency Domain Imaging Using NIRFAST, **Photonics**, v. 8, n. 8, p. 310, 2021.

MOSELEY, M. E.; DONNAN, G. A. Multimodality Imaging. **Stroke**, v. 35, n. 11_suppl_1, p. 2632–2634, 1 nov. 2004.

NGUYEN, J. et al. Spatial frequency domain imaging of burn wounds in a preclinical model of graded burn severity. **Journal of Biomedical Optics**, v. 18, n. 6, p. 066010–066010, 13 jun. 2013.

OHANINA, L. Study of Electrospinning Synthesis Parameters and Validation of a Polarized Spatial Frequency Domain Imaging Device Using Electrospun Polycaprolactone Fibers and Scanning Electron Microscopy. **Shareok.org**, 28 jul. 2022.

OSHINA I.; SPIGULIS J. Beer–Lambert law for optical tissue diagnostics: current state of the art and the main limitations. **Journal of Biomedical Optics**, v. 26, n. 10, 28 out. 2021.

PEREIRA, L. A. A. et al. Espalhamento de luz e o Efeito Tyndall: um laboratório instrucional a nível de graduação. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 44, 1 jan. 2022.

PHAN, T. et al. Quantitative hemodynamic imaging: a method to correct the effects of optical properties on laser speckle imaging. **Neurophotonics**, v. 10, n. 04, 3 out. 2023.

PONTICORVO, A. et al. Quantitative assessment of graded burn wounds in a porcine model using spatial frequency domain imaging (SFDI) and laser speckle imaging (LSI). **Biomedical Optics Express**, v. 5, n. 10, p. 3467–3467, 8 set. 2014.

R. SPRING, K.; J. FELLERS, T.; W. DAVIDSON, M. **Introduction to Charge-Coupled Devices**. Disponível em: <<https://www.microscopyu.com/digital-imaging/introduction-to-charge-coupled-devices-ccds>>. Acesso em: [s.d.].

SAAGER, R. B. et al. A Light Emitting Diode (LED) Based Spatial Frequency Domain Imaging System for Optimization of Photodynamic Therapy of Nonmelanoma Skin Cancer: Quantitative Reflectance Imaging. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 45, n. 4, p. 207–215, 1 abr. 2013.

SAAGER, R. B. et al. Quantitative fluorescence imaging of protoporphyrin IX through determination of tissue optical properties in the spatial frequency domain. **Journal of Biomedical Optics**, v. 16, n. 12, p. 126013–126013, 1 jan. 2011.

SIBAI, M. et al. Quantitative fluorescence imaging enabled by spatial frequency domain optical-property mapping in the sub-diffusive regime for surgical guidance. **Proceedings of SPIE**, 4 mar. 2015.

STEYERL, A.; MALIK, S. S.; IYENGAR, L. R. Specular and diffuse reflection and refraction at surfaces. **Physica B: Condensed Matter**, v. 173, n. 1-2, p. 47–64, 1 ago. 1991.

STIER, A. C. et al. Imaging sub-diffuse optical properties of cancerous and normal skin tissue using machine learning-aided spatial frequency domain imaging. **Journal of Biomedical Optics**, v. 26, n. 09, 23 set. 2021.

TUCK, M. et al. Multimodal Imaging Based on Vibrational Spectroscopies and Mass Spectrometry Imaging Applied to Biological Tissue: A Multiscale and Multiomics Review. **Analytical Chemistry**, v. 93, n. 1, p. 445–477, 30 nov. 2020.

URBAN, B. E.; SUBHASH, H. M. Multimodal hyperspectral fluorescence and spatial frequency domain imaging for tissue health diagnostics of the oral cavity. **Biomedical Optics Express**, v. 12, n. 11, p. 6954–6954, 18 out. 2021.

VAN DE GIESSEN; ANGELO, J.; GIOUX S.; Real-time, profile-corrected single snapshot imaging of optical properties. **Biomedical Optics Express**, v. 6, n. 10, p. 4051–4051, 21 set. 2015.

VENUGOPALAN, Vasan. Lecture 1: Radiative Transport Fundamentals. **Virtual Photonics Technology Initiative**, 2018. Disponível em: <<https://education.virtualphotonics.org/shortcourse2018>>. Acesso em: [s.d.].

VERVANDIER, J.; GIOUX S.; Single snapshot imaging of optical properties. **Biomedical Optics Express**, v. 4, n. 12, p. 2938–2938, 22 nov. 2013.

WILSON, R. H. et al. High-speed quantitative optical imaging of absolute metabolism in the rat cortex. **bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)**, 30 set. 2019.

WILSON, Robert H; VISHWANATH, Karthik ; MYCEK, Mary-Ann. Optical methods for quantitative and label-free sensing in living human tissues: principles, techniques, and applications. **Advances in physics: X**, v. 1, n. 4, p. 523–543, 2016.

WOLFF, L. B. Relative brightness of specular and diffuse reflection. **Optical Engineering**, v. 33, n. 1, p. 285–285, 1 jan. 1994.

WU, M.; SHU, J. Multimodal Molecular Imaging: Current Status and Future Directions. **Contrast Media & Molecular Imaging**, v. 2018, p. 1–12, 5 jun. 2018.

XIE, D.; GUO, W. Measurement and Calculation Methods on Absorption and Scattering Properties of Turbid Food in Vis/NIR Range. **Food and Bioprocess Technology**, v. 13, n. 2, p. 229–244, 20 jan. 2020.

YAFI, A. et al. Quantitative skin assessment using spatial frequency domain imaging (SFDI) in patients with or at high risk for pressure ulcers. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 9, p. 827–834, 6 jun. 2017.

YANG, B. et al. Polarized light spatial frequency domain imaging for non-destructive quantification of soft tissue fibrous structures. **Biomedical Optics Express**, v. 6, n. 4, p. 1520–1520, 31 mar. 2015.