

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA ELETRICA

MURILLO RODRIGUES GONÇALVES

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE OXI E DEOXIHEMOGLOBINA A  
PARTIR DE IMAGENS DE LUZ DIFUSA UTILIZANDO REDES NEURAIAS  
ARTIFICIAIS E SFDI**

Uberlândia

2024

MURILLO RODRIGUES GONÇALVES

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE OXI E DEOXIHEMOGLOBINA A  
PARTIR DE IMAGENS DE LUZ DIFUSA UTILIZANDO REDES NEURAIAS  
ARTIFICIAIS E SFDI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Engenharia Elétrica da  
Universidade Federal de Uberlândia como  
requisito parcial para obtenção do título de  
bacharel em Engenharia Biomédica

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Diego Merigue da Cunha

Uberlândia

2024

MURILLO RODRIGUES GONÇALVES

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE OXI E DEOXIHEMOGLOBINA A  
PARTIR DE IMAGENS DE LUZ DIFUSA UTILIZANDO REDES NEURAIAS  
ARTIFICIAIS E SFDI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Engenharia Biomédica.

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Uberlândia, 12 de novembro de 2024

Banca Examinadora:

---

Nome – Titulação (sigla da instituição)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor e orientador Diego Merigue da Cunha pelo incentivo, motivação e orientação nesta caminhada acadêmica. Sempre me guiou com paciência, dedicação e direcionamento - sem você este trabalho não seria possível.

Aos meus pais, Fabio e Ivana, pelo apoio e suporte em toda a minha vida. Desde sempre vocês são os meus exemplos de vida e me inspiram todos os dias para ser cada vez melhor.

À minha namorada Ana Victoria, pelo carinho, companheirismo e compreensão. Agradeço por estar comigo em todos os momentos da graduação e por deixar tudo mais leve feliz, tornando esta jornada, considerada por muitos desafiadores, muito tranquila e equilibrada. Você é a minha inspiração.

Ao meu irmão Eduardo Gonçalves, que sempre esteve presente dando suporte em todas as etapas das minhas vidas, compartilhando momentos e motivando a buscar meus objetivos.

À minha família que sempre esteve ao meu lado e me apoiaram em todos os momentos da graduação e da minha vida.

Aos amigos da UFU que deixaram o ambiente acadêmico mais alegre e divertido. Obrigado por todas as risadas e discussões que me ajudaram tanto pessoalmente quando academicamente.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida durante os anos do curso.

“A boa sorte muitas vezes acontece quando a oportunidade se encontra com o preparo”

(EDISON)

## RESUMO

A aquisição de imagem de domínio de frequência espacial (SFDI) é uma tecnologia que possibilita a obtenção de mapas de cromóforos de forma rápida, não invasiva e em um campo amplo. Esse método consiste em iluminar uma área ampla do tecido com uma luz modulada espacialmente. A luz refletida pelo tecido varia conforme suas propriedades ópticas, permitindo identificar sua composição. Neste trabalho, empregamos uma combinação de Análise de Componentes Principais (PCA) e Redes Neurais Artificiais (RNA) para computar as concentrações de oxí e deoxihemoglobina em tecidos da pele, a partir de valores de reflectância difusa obtidos pelo SFDI. A base de dados utilizada foi gerada conforme os parâmetros do tecido humano e simulações de Monte Carlo, totalizando 850.500 amostras - distribuídas em conjuntos de treino, teste e validação na proporção 70:15:15. Para minimizar o risco de *overfitting* durante o treinamento da rede neural, aplicou-se regularização Bayesiana, baseada na otimização de *Levenberg-Marquardt*. Os resultados demonstraram que o modelo desenvolvido conseguiu prever as concentrações de oxí e deoxihemoglobina com coeficientes de correlação de 0,997 e 0,982, respectivamente. Os erros médios relativos em relação aos valores esperados foram de 0,98% para oxihemoglobina e 0,99% para deoxihemoglobina, sendo que a 90% das amostras apresentou erros médios relativos inferiores a 4%. O modelo também foi aplicado a um estudo in vivo para determinar as concentrações de hemoglobina na mão de um voluntário. Os resultados mostram que o modelo desenvolvido apresenta um bom desempenho na determinação das concentrações destes cromóforos, mostrando-se uma ferramenta promissora para medições in vivo e com potencial para auxiliar no diagnóstico.

**Palavras-chave:** redes neurais artificiais; aquisição de imagens no domínio das frequências espaciais; análise das componentes principais; cromóforos.

## ABSTRACT

Spatial frequency domain imaging (SFDI) is a technology that allows obtaining chromophore maps quickly, noninvasively and in a wide field. This method consists of illuminating a large area of the tissue with a spatially modulated light field. The light reflected by the tissue varies according to its optical properties, allowing its composition to be identified. In this work, we used a combination of Principal Component Analysis (PCA) and Artificial Neural Networks (ANN) to compute the concentrations of oxy and deoxyhemoglobin in skin tissues, from diffuse reflectance values obtained by SFDI. The database used was generated according to the parameters of human tissue and Monte Carlo simulations totaling 850,500 samples - distributed in training, test and validation sets in the proportion 70:15:15. To minimize the risk of overfitting during the training of the neural network, Bayesian regularization was applied, based on the Levenberg-Marquardt optimization. The results demonstrated that the developed model was able to predict the concentrations of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin with correlation coefficients of 0.997 and 0.982, respectively. The mean relative errors in relation to the expected values were 0.98% for oxyhemoglobin and 0.99% for deoxyhemoglobin, with 90% of the samples presenting mean relative errors below 4%. The model was also applied to an in vivo study to determine the hemoglobin concentrations in the hand of a volunteer. The results show that the developed model performs well in determining the concentrations of these chromophores, proving to be a promising tool for in vivo measurements and with potential to aid in diagnosis.

**Keywords:** artificial neural networks; spatial frequency domain imaging; principal component analysis; chromophores.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Representação esquemática de Lei de Snell.....	15
Figura 2 -	Absorção de um feixe de luz.....	18
Figura 3 -	Intensidade da luz transmitida em um tecido biológico.....	20
Figura 4 -	Frequências no domínio do tempo e no domínio do espaço.....	21
Figura 5 -	Processo de formação da imagem pela técnica do SFDI.....	22
Figura 6 -	<i>Phantom</i> .....	24
Figura 7 -	Modelo de uma rede neural artificial.....	25
Figura 8 -	Representação dos equipamentos para a aquisição de imagens.....	27
Figura 9 -	Coefficientes de extinção para a oxi e deoxihemoglobina.....	28
Figura 10 -	Relação entre $\mu_a$ e $\mu'_s$ com $R_d$ para uma frequência espacial.....	30
Figura 11 -	Modelo de RNA utilizada.....	32
Figura 12 -	Comparação entre oxihemoglobina esperada e calculada pela RNA.....	34
Figura 13 -	Comparação entre deoxihemoglobina esperada e calculada pela RNA...	35
Figura 14 -	Histograma de erros médios relativos para a oxihemoglobina.....	36
Figura 15 -	Histograma de erros médios relativos para a deoxihemoglobina.....	36
Figura 16 -	Estudo <i>in-vivo</i> .....	37

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

SFDI	Spatial Frequency Domain Imaging
RNA	Rede neural artificial
ML	Machine Learning
MC	Monte Carlo
PCA	Análise das componentes principais
MSE	Erro médio quadrático
ROI	Região de Interesse

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTOS TEORICOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é uma das enfermidades mais letais no mundo, configurando-se entre as principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos) em diversos países (FERLAY et al., 2015), a despeito dos significativos avanços em diversos métodos de diagnóstico e tratamento. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, foram reportados no Brasil 704080 (2023) novos casos e 231692 (2021) óbitos por esta doença (“Estatísticas de câncer — Instituto Nacional de Câncer - INCA”, [s.d.]

Dentre as diversas modalidades terapêuticas, a quimioterapia e a radioterapia são consideradas técnicas de tratamento fundamentais. Estima-se que cerca de 70% dos pacientes que desenvolvem algum tipo de neoplasia maligna necessitem se submeter a sessões de radioterapia em algum estágio do tratamento (WEI et al., 2019). Entretanto, diversos estudos têm relatado que pacientes submetidos tanto à quimioterapia quanto à radioterapia podem sofrer uma série de reações adversas na pele, que diminuem sua qualidade de vida e comprometem, inclusive, a progressão e efetividade do próprio tratamento (FABBROCINI et al., 2012; WEI et al., 2019). Dessa forma, torna-se essencial desenvolver métodos diagnósticos que permitam aos médicos avaliar e mensurar continuamente a resposta da pele do paciente às técnicas terapêuticas, objetivando um tratamento mais efetivo e adaptado ao paciente, reduzindo efeitos colaterais e melhorando sua qualidade de vida (TABASSUM et al., 2016).

A técnica de Imagens no Domínio das Frequências Espaciais (SFDI, da sigla em inglês para Spatial Frequency Domain Imaging) tem sido apontada nos últimos anos como uma técnica capaz de fornecer imagens funcionais de tecidos, de forma rápida, não-invasiva e em tempo real (CUCCIA et al., 2009a). Em particular, essa técnica permite obter informações quantitativas dos tecidos, a respeito dos níveis de saturação de oxigenação, níveis de oxí e deoxi-hemoglobina, água, gordura, melanina, dentre outros componentes (TRAVERS et al., 2017). Estas informações permitem avaliar a evolução de diferentes tipos de alterações fisiológicas e metabólicas da região avaliada (ZHAO et al., 2021).

A técnica de SFDI consiste em incidir um feixe de luz branca sobre a região do paciente que se deseja avaliar. O feixe de luz apresenta-se em intensidade modulada, com diferentes frequências espaciais. A luz interage com os tecidos, e parte do feixe é refletido, sendo filtrado para um certo comprimento de onda e captado por uma câmera CCD (CUCCIA, 2012). O grau de dispersão da luz refletida depende das características de composição do tecido, e pode ser quantificada pela função de transferência de modulação (MTF, na sigla em inglês para Modular Transfer Function). Por meio do processamento do sinal captado, que inclui sua demodulação

e calibração, obtém-se a refletância difusa  $R_d$  do tecido, para as diferentes frequências espaciais utilizadas (CUCCIA et al., 2009a). Esse parâmetro quantifica o grau de dispersão da luz pelo tecido, a uma dada frequência espacial, e está relacionado com as propriedades ópticas desse último, quantificadas por sua vez pelos coeficientes de absorção e espalhamento,  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , respectivamente. Os valores obtidos de  $R_d$  são então correlacionados com os valores de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , a partir de uma base de dados pré-estabelecida e algoritmos de mapeamento inverso, permitindo determinar, também por meio de mapeamento inverso, a concentração dos cromóforos que compõem o tecido (CUCCIA, 2012). Dessa forma, obtém-se um conjunto de imagens da pele do paciente, em que cada valor de pixel da imagem representa informações sobre características funcionais da região de tecido correspondente (WANG et al., 2019).

A técnica de imagens diagnósticas funcionais por meio da avaliação da dispersão da luz através da SFDI tem ganhado bastante atenção. Em grande parte, o interesse nas propriedades ópticas do tecido deve-se à possibilidade de se inferir informações úteis sobre sua fisiologia, morfologia e composição de forma não invasiva e em tempo real (ZONIOS; BYKOWSKI; KOLLIAS, 2001). Devido ao seu presente sucesso, pesquisadores têm aplicado a técnica a diversos cenários em que é fundamental a avaliação e monitoramento de uma ampla gama de procedimentos terapêuticos, desde o monitoramento de tumores, avaliação de queimaduras, de lesões por pressão ou escaras, e de enxertos de pele (NGUYEN et al., 2013a, 2013b; ROHRBACH et al., 2014).

Para correlacionar corretamente as propriedades de dispersão da luz pelo tecido com suas propriedades ópticas e de composição são necessários algoritmos de processamento que realizem o mapeamento inverso do sinal obtido, a fim de se obter as imagens funcionais. Atualmente, a abordagem mais empregada consiste na utilização de tabelas de busca pré-compiladas (look-up tables) de valores de  $R_d$  em função da frequência espacial para diferentes pares de valores de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ . Entretanto, em geral, o desempenho da técnica utilizando esse método é baixo, uma vez que o algoritmo de processamento dos sinais por meio dessas tabelas é lento, e tende a amplificar demasiadamente as incertezas experimentais, fornecendo imagens com alto nível de ruído, que podem prejudicar sua eficácia no que se refere à qualidade diagnóstica (ZHAO et al., 2021).

Recentemente, diversos estudos têm apontado que técnicas de reconhecimento de padrões por meio de aprendizado de máquina (machine learning) podem ser uma ferramenta extremamente útil para a otimização desse problema. Em particular, tem sido relatado que o

emprego de redes neurais artificiais permite relacionar de forma rápida e precisa as informações de refletância difusa com as propriedades ópticas dos tecidos (JACQUES, 2013a).

Uma RNA pode ser entendida como um modelo computacional complexo, inspirado no comportamento biológico de uma rede de neurônios interconectados (ZOU; HAN; SO, 2008a). A rede é composta por nodos, ou neurônios artificiais, que recebem um sinal e podem transmiti-lo a outros neurônios. A cada neurônio é atribuído um peso, que se ajusta durante o processo de treinamento, para minimizar o erro entre os dados de entrada e de saída. Dessa forma, a RNA, por meio de aprendizado supervisionado, pode ser utilizada para o cálculo de regressão e ajuste de funções complexas, com múltiplos parâmetros de entrada e saída, de forma eficiente (ZOU; HAN; SO, 2008a).

Dessa forma, nesse trabalho será investigado o uso de RNAs para determinação de parâmetros de composição da pele utilizando a técnica SFDI. Assim, espera-se obter um modelo computacional que seja capaz de, utilizando as informações de dispersão da luz, determinar corretamente os parâmetros de composição da pele. Esses resultados poderão contribuir com a otimização da técnica SFDI, bem como com a melhoria da avaliação clínica de pacientes submetidos a diferentes procedimentos terapêuticos.

## 2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 2.1 Interação da luz com o tecido

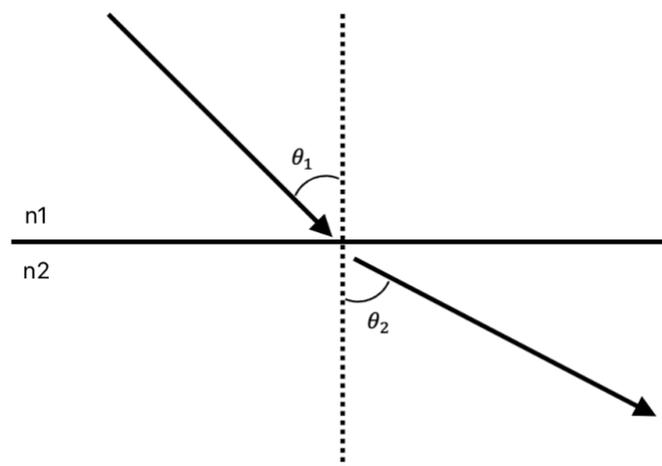
A interação da luz com tecidos biológicos é um processo intrínseco a diversas aplicações da medicina, sendo parte fundamental não só no diagnóstico e monitoramento de doenças, mas também para tratamento de lesões. Ela possibilita a caracterização do tecido em relação à sua composição, estrutura e função, uma vez que a maneira que a luz interage com o tecido está diretamente relacionada às suas características ópticas (JACQUES, 2013a). Ao incidir no tecido a podem ocorrer alguns fenômenos ópticos que serão discutidos a seguir.

#### 2.1.1 Refração

Refração é um fenômeno óptico em que quando uma onda eletromagnética entra em um meio com diferentes propriedades ocorre uma alteração na sua velocidade (SALEH; TEICH, 2019). Consequentemente, essa alteração no comprimento de onda causa um desvio na direção original de propagação da luz. Este fenômeno é descrito pela lei de Snell, relacionando os ângulos de incidência e refração com os índices de refração dos diferentes meios:

$$n_1 * \sin\theta_1 = n_2 * \sin\theta_2 \quad (1)$$

Figura 1 – Representação esquemática de Lei de Snell



Fonte: autor

O índice de refração de um meio é dado por:

$$n(\lambda) = \frac{c}{c_m(\lambda)} \quad (2)$$

No qual  $c_m(\lambda)$  representa a velocidade da luz no meio e  $c$  a velocidade da luz no vácuo,  $2.998 \times 10^8$  m/s. Essa equação mostra que a velocidade da luz é inversamente proporcional ao índice de refração. Isto é, quando a luz entra em um meio com menor índice de refração, ela acelera e se diverge para longe da normal (linha perpendicular à separação dos meios). Este fenômeno é um dos princípios fundamentais da óptica e responsável por diversas aplicações médicas (TUCHIN, 2016).

A tabela 1 apresenta, de acordo com o proposto por Cristina (2019), os diferentes índices de refração para os tecidos constituintes do corpo humano.

Tabela 1 – Índices de refração para diferentes meios do corpo humano

Meio	n
Água	1,33
Fluido Extracelular	1,36 – 1,38
Citoplasma Intracelular	1,36 – 1,38
Tecidos Gerais	1,36 – 1,40
Tecidos Gordurosos	1,45
Melanina	>1,6
Dente	1,62 – 1,73

Fonte: (CRISTINA; LIMA, 2019)

### 2.1.2 Dispersão Difusa

A dispersão difusa ocorre quando um feixe de luz incide sobre um local que possui uma variação nos seus índices de refração. Basicamente, quando a onda eletromagnética encontra uma partícula difusora, uma parte da intensidade da luz incidente será dispersada sobre uma grande variedade de ângulos (LOCKWOOD, 2016). É interessante notar que em um tecido biológico, a dispersão difusa é um mecanismo que afeta demasiadamente a propagação da luz, sendo caracterizado pelas propriedades ópticas do tecido. Nesse sentido, a morfologia e estrutura das organelas e tecidos do corpo podem indicar a saúde destes componentes, sendo um conceito fundamental a diversas aplicações médicas (NGUYEN et al., 2013b).

A seção transversal de dispersão de um material quantifica como ele dispersa a luz. Ela representa uma área que caracteriza a relação entre potência dissipada para uma intensidade de luz incidente.

$$\sigma_s(s) = \frac{P_{scat}}{I_o} \quad (3)$$

O coeficiente de dispersão e a seção transversal de dispersão se relacionam a partir da variável  $\sigma_s(s)$ . O coeficiente metrifica a quantidade de eventos de dispersão,  $\mu_s$ , que ocorrem em um comprimento definido. Essa contagem está relacionada à densidade dos dispersores,  $\rho$ .

$$\mu_s = \rho * \sigma_s \quad (4)$$

O caminho médio livre de dispersão representa a distância média em que a luz percorre antes de perder parte significativa (37 % ref) de sua intensidade original para a dispersão. Portanto, nos informa sobre a distância típica que um fóton percorre entre um evento de dispersão e o próximo. Matematicamente, tem-se que:

$$l_s = \frac{1}{\sigma_s} \quad (5)$$

Ao ocorrer um evento de dispersão difusa, o desvio mantém uma trajetória preferencial de acordo com o ângulo de incidência que é caracterizado pelo fator de anisotropia,  $g$ . Este fator varia de -1 a 1, sendo que -1 ocorre quando a difusão ocorre na direção contrária à luz incidente, 0 quando a difusão ocorre para todas as direções possíveis e 1 quando ocorre para a direção conforme da luz incidente.

Para simplificar os efeitos direcionais, as propriedades de dispersão são usualmente descritas pelo coeficiente de dispersão reduzido  $\mu'_s$ . Este coeficiente ajuda a simplificar os efeitos da direção em que a luz é dispersa, podendo ser expresso por:

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (6)$$

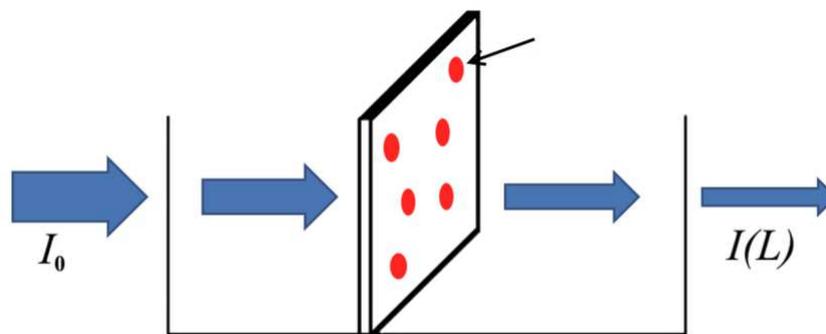
A dispersão difusa pode ser caracterizada por duas teorias. A teoria de dispersão difusa Rayleigh é utilizada quando o tamanho da partícula é muito menor do que o comprimento de

onda. Esta aproximação define a dispersão dada por uma partícula pequena, dielétrica e esférica. Já a teoria de dispersão difusa mie é normalmente utilizada quando o tamanho da partícula é similar ao tamanho do comprimento de onda. Não obstante, ela é aceita como solução geral para a difusão difusa de partículas esféricas, incluindo também a teoria Rayleigh. A intensidade da dispersão difusa depende da forma, do tamanho e do índice de refração da estrutura difusora.

### 2.1.3 Absorção

A absorção representa um processo de troca de energia no qual fótons de luz são absorvidos por moléculas e átomos em um comprimento de onda determinado (JACQUES, 2013a). Essencialmente, esta troca ocorre de duas maneiras: ou de um baixo para um alto nível de energia no qual a absorção será a diferença energética entre os dois níveis; ou de um alto nível para um baixo nível de energia, no qual ocorrerá a liberação de energia (LI, 2006). Dessa forma, como a absorção é um fenômeno de transferência de energia, esta pode apresentar efeitos físicos e químicos nos tecidos da pele. Além disso, a composição do tecido indica seu nível de absorção, podendo inferir a saúde fisiológica do tecido.

Figura 2 - Representação do efeito da absorção de um feixe de luz



Fonte. Adaptado de (VASILCHENKO, 2017)

Seguindo os mesmos conceitos da refletância difusa, pode-se determinar também as propriedades de absorção de um tecido. Dessa forma, a seção transversal de absorção representa a área caracterizada pela relação entre quantidade de energia absorvida com a quantidade de luz incidente.

$$\sigma_a(s) = \frac{P_{abs}}{I_o} \quad (7)$$

O coeficiente de absorção,  $\mu_a$ , em um meio com distribuição uniforme de partículas absorvedoras pode ser definido pela quantidade de eventos de absorção por unidade de comprimento.

$$\mu_a = \rho * \sigma_a \quad (8)$$

Segundo Jaques, o coeficiente de absorção de um tecido é equivalente a soma das contribuições de todas as partículas absorvedoras e pode ser definida em termos da concentração dos cromóforos,  $C_i$ , e do coeficiente de extinção,  $\varepsilon_i$ .

$$\mu_a = \ln(10) \sum C_i \varepsilon_i \quad (9)$$

A quantidade de energia absorvida, pode ser modelada pela lei de Lambert Beer proposta em 1851 (PARK et al., 2022a). Ela caracteriza a atenuação da intensidade da luz (quantidade de luz que foi absorvida) de acordo com as propriedades óticas do meio em que ela passa, sendo eles o coeficiente de extinção, a concentração da substância e o comprimento do caminho que a luz percorre. Ela é expressa em termos de absorbância:

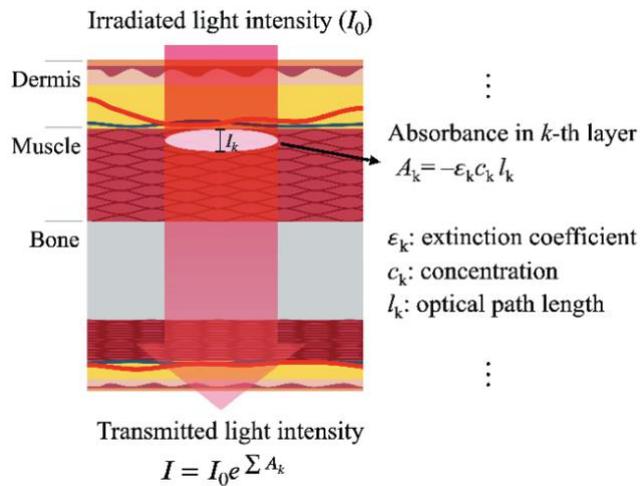
$$A = -\varepsilon * l * c \quad (10)$$

Em que  $\varepsilon$  é o coeficiente de extinção a um dado comprimento de onda,  $l$  o comprimento do caminho que a luz percorre e  $c$  a concentração da substância. Nesse sentido, sabendo a quantidade de luz que foi absorvida, é possível calcular a quantidade de luz transmitida, sendo ela a luz incidente multiplicada por um fator de absorbância.

$$I = I_o * e^{-\mu_a * c * l} \quad (11)$$

A imagem 3 representa esquematicamente a lei de Lambert Beer.

Figura 3 - Representação da intensidade da luz transmitida em um tecido biológico de acordo com a Lei de Lambert Beer



Fonte. (PARK et al., 2022b)

### 2.1.4 Hemoglobina

Os cromóforos são as componentes de um tecido biológico que absorvem luz em comprimentos de ondas específicos e dessa forma atenuam um feixe de luz incidente. Como principais cromóforos tem-se a hemoglobina, a gordura, a água e a melanina. A quantificação destes cromóforos pode fornecer informações relevantes sobre a anatomia e fisiologia do tecido. No presente trabalho será tratado principalmente das hemoglobinas, tanto oxigenadas como desoxigenadas.

A hemoglobina é uma proteína responsável por facilitar o transporte de oxigênio no organismo. Ela é composta por 4 subunidades, no qual cada uma possui um grupo heme (Fe no centro) com capacidade de se ligar ao oxigênio (MARENCO-ROWE, 2006). Dessa forma, a partir de ligações covalentes (FeO<sub>2</sub>) cada molécula de hemoglobina carrega 4 átomos de oxigênio. Enquanto apenas 2 % de O<sub>2</sub> são transportados dissolvido no plasma 98 % dele é carregado pelas hemoglobinas (PITTMAN, 2011).

Para garantir uma oxigenação do tecido, um nível ideal de hemoglobina deve ser sustentado. E assim, a concentração deste composto pode indicar a saúde de um tecido (KARAKOCHUK et al., 2019). Concentrações baixas podem indicar anemia, desnutrição, câncer, entre outros. Já em concentrações altas, pode levar a tonturas, perda de visão e audição etc. Durante a pandemia de COVID-19 a saturação de oxigênio foi um dos parâmetros mais relevantes para verificar a presença da doença (HU et al., 2022). Esta medida é dada pela relação

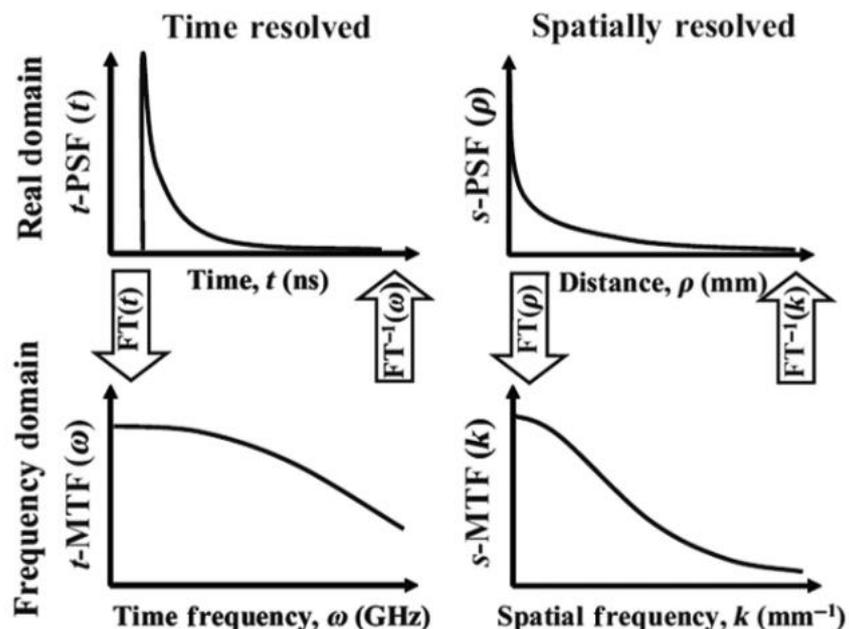
entre hemoglobinas oxigenadas e concentração total de hemoglobinas, tornando possível medir o nível de saturação do sangue. Matematicamente,  $S_pO_2$  é dado por:

$$S_pO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb} \quad (12)$$

## 2.2 Aquisição de Imagem no Domínio das Frequências Espaciais (SFDI)

A determinação das propriedades ópticas do tecido,  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , se baseia em modelar temporalmente ou espacialmente o comportamento da luz ao incidir em um meio. Enquanto no domínio do tempo a função é caracterizada pelo tempo, no domínio espacial ela é caracterizada pela distância (conhecida como PSF - Point Spread Function) (CUCCIA et al., 2009b). Ao realizar a transformada de Fourier desta função é possível obter a MTF, Modular Transfer Function, no qual o comportamento é modelado em termos das frequências. Para aplicações médicas a resolução em termos das frequências espaciais vem sendo amplamente utilizada pela possibilidade de obtenção de imagens em um campo amplo, em tempo real e devido a modelo matemático ser barato e direto (GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019). Nos últimos anos, o SFDI vem sendo apontado com uma técnica capaz de criar mapas funcionais de cromóforos de forma rápida, não-invasiva e em um campo amplo.

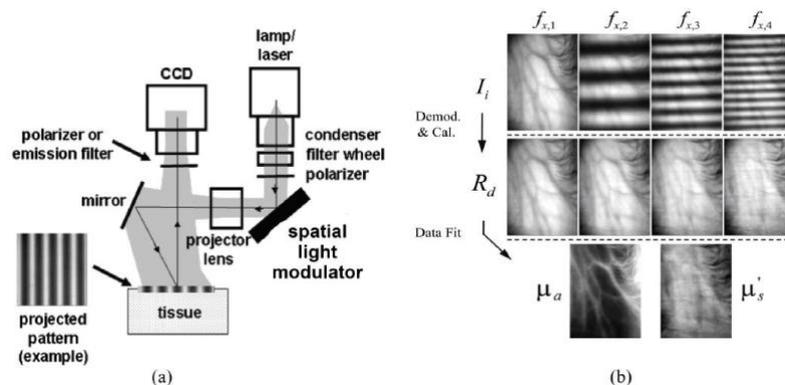
Figura 4 - Diferença das frequências no domínio do tempo e no domínio do espaço



Fonte. (CUCCIA et al., 2009a)

A aquisição de imagem no domínio das frequências espaciais (do inglês, SFDI) baseia-se na projeção de uma luz espacialmente modulada em uma área do tecido, no qual quando refletida, carrega suas características ópticas (JACQUES, 2013b). Isso é possível pois as características de absorção e espalhamento do tecido alvo afetam diretamente o comportamento da luz refletida. De maneira geral, projeta-se uma luz branca com padrão senoidal para cada frequência espacial, no qual o decaimento dessa luz é proporcional às propriedades ópticas do tecido que após ser captado por uma câmera CCD é processada digitalmente (CROWLEY SUPERVISOR; D GORDON, 2023). A figura 5 ilustra os fundamentos do processo de formação da imagem na técnica SFDI.

Figura 5 – Processo de formação da imagem pela técnica do SFDI. (a) Uma fonte luminosa projeta um padrão de luz de intensidade modulada sobre o tecido, que é capturada com uma câmera CCD. (b) O sinal captado a diferentes frequências espaciais  $f_x$  é processado para fornecer os dados de  $R_d$  e as propriedades ópticas do tecido



Fonte: (CUCCIA et al., 2009b)

Para cada valor de comprimento de onda, o processo de aquisição de imagem consiste em medir a refletância difusa ( $R_d$ ) em múltiplas frequências espaciais ( $f_x$ ) para cada posição na imagem (cada pixel). Neste trabalho, a determinação dos valores de  $R_d$  foi baseada na metodologia proposta por Cuccia (2009), que é composta pela demodulação e pela calibração da imagem recebida. O primeiro processo é feito para extrair a modulação de amplitude ( $M_{AC}$ ) em diversas frequências espaciais, que se relacionam com  $R_d$  por uma etapa de calibração que será explicada mais adiante. A equação que caracteriza o processo geral de aquisição de imagens no SFDI é:

$$M_{AC}(x, f_x) = I_o(x) \cdot MTF_{SYS}(x, f_x) \cdot R_d(x, f_x) \quad (13)$$

Sendo a iluminação a soma da intensidade planar ( $I_{DC}$ ) com a intensidade espacialmente modulada ( $I_{AC}$ ):

$$I_o(x, f_x) = I_{DC}(x) + I_{AC}(x) \quad (14)$$

$$I_o(x, f_x) = I_{DC}(x) + M_{AC}(x, f_x) \cdot \cos(2\pi f_x + \alpha) \quad (15)$$

Para obter a modulação de amplitude utilizamos um método de demodulação por pixel. Neste método, iluminamos o tecido com fases deslocadas ( $0^\circ$ ,  $120^\circ$ ,  $240^\circ$ ) em um padrão sinusoidal para uma única frequência espacial e depois calculamos o  $M_{AC}$  algebricamente, seguindo a Equação (16). Este processo é repetido para cada frequência espacial desejada. A amplitude DC espacial,  $M_{DC}$ , com  $f_x = 0 \text{ mm}^{-1}$  (iluminação planar) pode ser calculada de acordo com a Equação (17).

$$M_{AC}(x_i, f_x) = \frac{2^{1/2}}{3} \{ [I_1(x_i) - I_2(x_i)]^2 + [I_2(x_i) - I_3(x_i)]^2 + [I_3(x_i) - I_1(x_i)]^2 \}^{1/2} \quad (16)$$

$$M_{DC}(x_i) = \frac{1}{3} [I_1(x_i) + I_2(x_i) + I_3(x_i)] \quad (17)$$

Em seguida, a etapa de calibração isolará a contribuição da amostra do sistema. No domínio espacial, uma divisão baseada em uma modulação de amplitude de referência é suficiente para corrigir a contribuição do sistema. Comparado ao domínio real isto é uma vantagem porque não é necessário realizar uma deconvolução da função, o que aumenta o ruído e as incertezas experimentais (GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019). Assim, para a calibração, medimos a modulação de amplitude de um phantom de referência com propriedades ópticas conhecidas, como na imagem 6, seguida da predição em valores de  $R_d$  com base no modelo de propagação de fótons.

$$I_o(x) \cdot MTF_{SYS}(x, f_x) = \frac{R_{d,ref,predicted}(x, f_x)}{M_{ACref}(x, f_x)} \quad (18)$$

Figura 6 - *Phanton* utilizado para calibração do sistema com propriedades óticas conhecidas



Fonte. Autor

### 2.3 Redes Neurais Artificiais

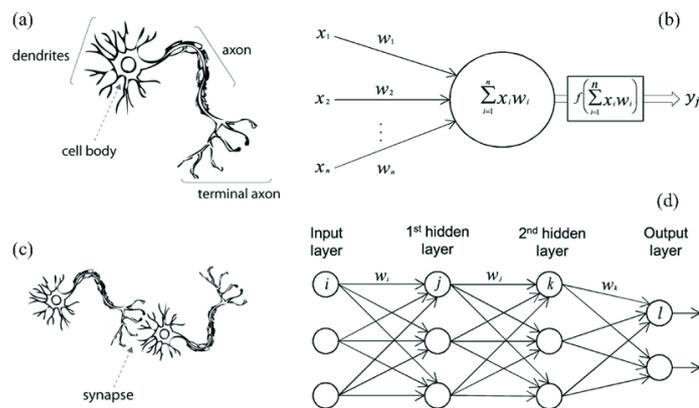
O aprendizado de máquina, em inglês como Machine Learning (ML), é um ramo da inteligência (IA) que se concentra no desenvolvimento de algoritmos e modelos para permitir que os computadores aprendam e tomem decisões. Em essência, o aprendizado de máquina utiliza dados para treinar algoritmos que lhes permitem identificar padrões, sem que haja instruções pré-programadas. Este campo tem atraído atenção ao longo dos anos devido à sua ampla aplicabilidade em vários domínios. Na clínica médica, por exemplo, o ML vem sendo empregado desde identificação e classificação de doenças em diagnósticos por imagem até em sistemas de *feedback mobile* (ESTEVA et al., 2017). Os algoritmos de aprendizado de máquina melhoram seu desempenho e precisão à medida que encontram dados, o que os torna particularmente valiosos para tarefas onde a programação tradicional baseada em regras pode ser impraticável ou ineficaz (LITJENS et al., 2017).

O domínio do aprendizado de máquina engloba uma variedade de métodos e técnicas, incluindo aprendizado supervisionado, aprendizado não supervisionado e aprendizado por reforço (MORALES; ESCALANTE, 2022). Na aprendizagem supervisionada, os modelos são treinados em dados definidos, onde o algoritmo aprende a fazer previsões ou classificar dados com base em pares de entrada e saída. Por outro lado, a aprendizagem não supervisionada envolve a identificação de padrões nos dados, como reduzir a dimensionalidade dos dados

através de técnicas como a análise de componentes principais. E finalmente, o aprendizado por reforço é empregado em áreas como robótica e jogos, onde algoritmos são treinados por tentativa e erro, interagindo com um ambiente.

Uma das técnicas de ML mais utilizadas são as redes neurais artificiais. Em grande parte, isso ocorre devido a sua capacidade de reconhecer relações não lineares, sendo amplamente utilizada para reconhecimento de padrões (ZOU; HAN; SO, 2008b). Ela foi inspirada pelo funcionamento das redes neurais do corpo humano, mimetizando as conexões sinápticas dos neurônios (LIN, 2017). Essencialmente o neurônio apresenta três estruturas principais, os dendritos responsáveis pela captação dos sinais elétricos, o corpo celular responsável pela inibição ou excitação dos sinais (se a soma dos sinais recebidos superar o potencial de transmissão o sinal seguirá adiante), e o axônio responsável pela transmissão do sinal para outros neurônios. De forma análoga, a rede neural artificial possui uma camada de entrada que recebe os sinais, as camadas ocultas onde ocorre o processamento e a camada de saída onde tem-se o resultado da operação (ZOU; HAN; SO, 2008b).

Figura 7 – Modelo de uma rede neural artificial.



Fonte. (JOSHI, 2024)

O funcionamento das redes neurais artificiais baseia-se em operações matemáticas que ajustam o peso de cada neurônio de acordo com as suas entradas (BISHOP, 2006). De maneira geral, quando valores de entrada são fornecidos,  $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$  cada valor é multiplicado por um peso,  $w$ , que manifesta a importância de cada neurônio. Além disso, cada neurônio é adicionado por bias,  $b$ , que por sua vez possui a capacidade de deslocar a função de ativação e aumenta o poder de aprendizagem do sistema – algoritmos como o de *backpropagation* atualizam os valores de bias (LOPEZ et al., [s.d.]).

$$z_j = \sum_{i=1}^n w_{ij} x_i + b_j \quad (19)$$

Após a realização da soma, aplica-se uma função de ativação que será responsável por inserir não linearidade no modelo. Algumas funções comumente utilizadas são: tangente hiperbólica, sigmoide, gaussiana, *treshold* e ReLu. No modelo de RNA gerado para este trabalho foi utilizada a função de tangente hiperbólica, definida por:

$$f(z) = \tanh(z) \quad (20)$$

Para o treinamento de uma RNA realiza-se a divisão dos dados em 3 subconjuntos. Os dados de treinamento são utilizados para realização dos cálculos dos parâmetros da rede, ajustando pesos e bias dos neurônios de acordo com a função de erro (XU; GOODACRE, 2018). O conjunto de validação é utilizado para verificar com o modelo se comporta diante a dados novos, reduzindo a capacidade de *overfitting* do modelo (BURDEN; WINKLER, 2008a). E finalmente os dados de teste são utilizados para medir a performance da rede e não vai influenciar no aprendizado da rede neural.

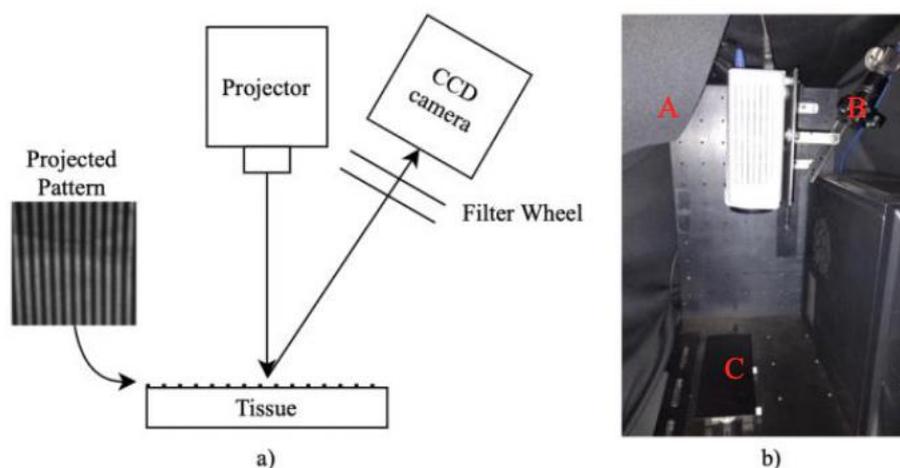
### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Aquisição das Imagens com o SFDI

O SFDI é um método de aquisição de imagem em utilizada para mapear as propriedades ópticas do tecido de forma rápida, não invasiva e com um campo amplo (GIOUX; MAZHAR; CUCCIA, 2019). De maneira geral, um projetor de LED (D555WH, Vivitek) projeta um feixe de luz modulado em padrões sinusoidais sobre uma área do tecido (15 x 15cm). O espaçamento de intensidade de luz é caracterizado pelas diferentes frequências espaciais e é definido pelo número de oscilações por unidade de distância. Uma roda de filtro (CFW6, Thorlabs Inc) é utilizada para selecionar o comprimento de onda desejado é a luz refletida, no qual após interagir com o tecido, é capturada por uma câmera digital CCD (DCC3240C Digital Camera, Thorlabs Inc).

Figura 8 - a) Representação esquemática dos equipamentos para a aquisição de imagens. b) setup experimental do laboratório de Imagens funcionais da Faculdade Federal de Uberlândia.

A - Projetor de luz modulada; B - câmera CCD com um filtro seletor de comprimento de onda; C - FOV



Fonte. Autor

Neste trabalho foram utilizados dois comprimentos de onda 488 nm e 650 nm e cinco frequências espaciais: 0, 0,05, 0,1, 0,2 e 0,4  $\text{mm}^{-1}$  - para cada uma foram utilizadas três fases  $0^\circ$ ,  $120^\circ$  e  $240^\circ$ . Embora vários autores empreguem duas frequências espaciais, foi demonstrado que aumentar o número de frequências espaciais de 2-fx para multi-fx reduz as incertezas experimentais na determinação da concentração de cromóforos (ZHAO et al., 2021).

O grau de dispersão e intensidade da luz refletida dependem das características ópticas do tecido e podem ser quantificadas pela MTF – função de transferência modular. Seguindo o modelo proposto por Cuccia as imagens são calibradas e demoduladas permitindo isolar as contribuições das diferentes frequências espaciais e separando o efeito da dispersão e absorção. No final deste processo 5 imagens são criadas de acordo com cada frequência espacial e para cada comprimento de onda, em que cada pixel representa um valor de  $R_d$  para uma determinada frequência espacial.

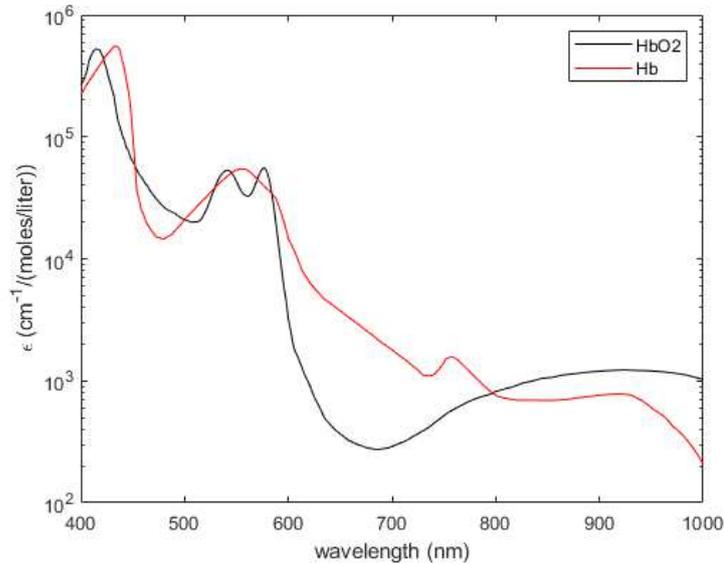
### 3.2 Modelo de Pele

O comportamento da luz ao interagir com o tecido é modelado pelo coeficiente de absorção – determina quantidade de luz absorvida - e pelo coeficiente de dispersão reduzido – determina a forma com que a luz é espalhada nos tecidos (CROWLEY SUPERVISOR; D GORDON, 2023). Dessa forma, nesta secção serão calculados estes dois coeficientes.

A oxi e a deoxihemoglobina possuem um coeficiente de absorção distinto para cada comprimento de onda. Dessa forma, buscou-se na literatura uma base de dados que varia o

coeficiente de extinção molar ( $cm^{-1}/M$ ) entre 400 – 1000 nm, seguindo o modelo de Scott Prall (“Optical Absorption of Hemoglobin”, [s.d.]).

Figura 9 - Coeficientes de extinção para a oxi (HbO<sub>2</sub>) e deoxihemoglobina (Hb) em uma faixa de 400 a 1000nm.



Fonte. Autor. Base de dados fornecida de (“Optical Absorption of Hemoglobin”, [s.d.]).

Por meio de uma interpolação utilizando o método spline (1-D) calculou-se o coeficiente de extinção para os comprimentos de onda 457, 488, 532, 580, 650 nm. A fim de se calcular o  $\mu_a$  variou-se a concentração dos cromóforos de 5  $\mu M$  até 300  $\mu M$ , com um incremento de 2  $\mu M$  (5 : 2 : 300), realizando uma permutação completa entre as concentrações destes cromóforos.

$$\mu_a(\lambda) = \ln 10 * (C_{oxi} * \epsilon_{oxi}(\lambda) + C_{deoxi} * \epsilon_{deoxi}(\lambda)) \quad (21)$$

Além disso, variou-se o coeficiente de espalhamento reduzido de 0.51 até 2 com um intervalo de 0.04 (0.51 : 0.04 : 2.0) de acordo com as propriedades ópticas do corpo humano (JACQUES, 2013a). Agora com  $\mu_a$  e  $\mu'_s$  variando dentro dos parâmetros fisiológicos do corpo humano, fez-se uma permutação completa entre essas duas componentes.

### 3.3 Determinação da base de dados Rd ( $\mu_a$ , $\mu'_s$ )

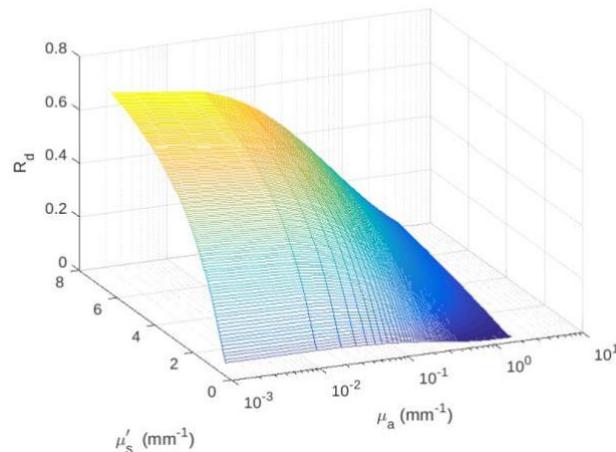
Os valores de reflectância difusa ( $R_d$ ) para diferentes combinações de coeficientes de absorção ( $\mu_a$ ) e espalhamento reduzido ( $\mu'_s$ ) foram obtidos de forma teórica através de simulações de Monte Carlo (MC), que modelam o transporte de fótons em tecidos (WANG;

JACQUESA; ZHENGB, 1995). As simulações de Monte Carlo são muito utilizadas por sua capacidade de representar com precisão o comportamento da luz em meios complexos, como os tecidos biológicos. Essa técnica é particularmente eficaz, pois permite uma modelagem estatística detalhada das interações entre os fótons e o tecido, considerando os efeitos de absorção e espalhamento da luz (KIENLE; PATTERSON, 1996).

Para isso, foi desenvolvido um código baseado na metodologia proposta por Wang et al. (JACQUES; WANG, 1995) amplamente utilizada em estudos de óptica biomédica. Nessas simulações, os fótons são tratados como partículas individuais que atravessam múltiplos eventos de espalhamento e absorção ao se moverem pelo tecido. Em cada interação, os fótons podem ser absorvidos ou espalhados, com as probabilidades desses eventos determinadas pelo coeficiente de absorção ( $\mu_a$ ) e pelo coeficiente de espalhamento reduzido ( $\mu'_s$ ). O fator de anisotropia ( $g$ ), por sua vez, controla a direção do espalhamento, onde valores próximos a 1 indicam espalhamento para frente e próximos a -1 um espalhamento direcionado para trás. O coeficiente de espalhamento reduzido é o produto do coeficiente de espalhamento e  $(1-g)$ . Em tecidos biológicos, este parâmetro normalmente varia entre 0,7 e 0,9, indicando que a maioria dos fótons se espalha para frente (WANG; STEVEN L JACQUES, [s.d.]).

A refletância difusa ( $R_d$ ) é então definida como a fração da luz incidente que é refletida do tecido. A distribuição espacial dos fótons refletidos foi transformada no domínio da frequência usando uma transformada de Fourier. Calculou-se os valores de  $R_d$  nas frequências espaciais 0, 0.05, 0.1, 0.2 e 0.4  $\text{mm}^{-1}$  para as diferentes combinações de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ , considerando variações de  $0.001 \leq \mu_a \leq 2.0 \text{ mm}^{-1}$  e  $0.5 \leq \mu'_s \leq 2.0 \text{ mm}^{-1}$  e valores de  $n = 1.4$  e  $g = 0.7$  que são comuns para tecidos humanos (YUDOVSKY; DURKIN, 2011). No final deste processo gerou-se uma base de dados de simulações compostas por 850500 amostras em que cada uma consiste em um valor de  $R_d$  em uma determinada frequência espacial para uma combinação específica de  $\mu_a$  e  $\mu'_s$ .

Figura 10 - Relação entre  $\mu_a$  e  $\mu'_s$  com  $R_d$  para uma frequência espacial de  $0.1 \text{ mm}^{-1}$ . A diferença de cor de amarelo para azul representa visualmente os valores de  $R_d$ , onde o primeiro indica maior refletância e segundo uma menor refletância.



Fonte. Autor

Conforme mostrado na figura 10, ao aumentar  $\mu_a$ , os valores de  $R_d$  diminuem rapidamente. Esse comportamento é esperado, pois um aumento na absorção induz que mais fótons fiquem retidos no tecido, diminuindo então a quantidade de luz refletida. De forma contrária, um aumento em  $\mu'_s$  leva também a um aumento de  $R_d$  indicando que mais fótons estão sendo espalhados e contribuindo para a refletância.

A análise das variações de  $R_d$  em função desses dois parâmetros permite a extração de informações importantes sobre a composição dos tecidos, incluindo as concentrações de cromóforos e suas propriedades estruturais (HENNESSY et al., 2013). Ao final do processo de geração da base de dados temos que as concentrações dos cromóforos se relacionam com as características do tecido que por sua vez se relacionam com a refletância difusa para cada frequência espacial.

### 3.4 Pré-processamento de dados

Devido a alta dimensionalidade dos dados – 5 comprimentos de onda em 5 frequências espaciais – as etapas de treinamento e teste da rede neural artificial tomariam muito tempo além de ser computacionalmente desafiador. Visando reduzir esta questão foi utilizada uma técnica de estatística multivariada chamada Análise das Componentes Principais (PCA). Esta ferramenta é utilizada para reduzir a dimensionalidade dos dados enquanto preserva o máximo da sua variabilidade e conseqüentemente maior parte da informação. É uma técnica que vem sendo utilizada para diminuir a complexidade computacional e diminuir memória consumida – sendo um *trade-off* entre estes dois pontos e perda de informação

(“Python\_Tutorials/Sklearn/PCA/PCA\_Data\_Visualization\_Iris\_Dataset\_Blog.ipynb at master · mGalarnyk/Python\_Tutorials · GitHub”, [s.d.]).

De maneira geral, a técnica baseia-se em identificar novas variáveis - ou componentes principais – que maximizam a variabilidade dos dados originais por meio de uma serie de combinações lineares (ALVIN C. RENCHERV, 2003). O primeiro passo é calcular uma matriz de covariância, definida por:

$$C = \frac{1}{1-n} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X}) (X_i - \bar{X})^T \quad (22)$$

Em seguida, deve-se calcular os autovalores,  $\lambda_i$ , e o autovetores,  $v_i$ , que representam a quantidade e a direção da variação, respectivamente.

$$C v_i = \lambda_i v_i \quad (23)$$

As componentes principais representam justamente aos autovetores ordenados de acordo com os autovalores. Finalmente é possível calcular a matriz de projeção.

$$Z = X * V \quad (24)$$

Onde  $X$  é a matriz de dados originais,  $V$  é a matriz de autovalores e  $Z$  são os valores projetados nas componentes principais. No trabalho utilizou-se a função ‘[coeff, score, latent, tsquares, explained, mu] = pca (X)’ no matlab para realizar o cálculo da PCA.

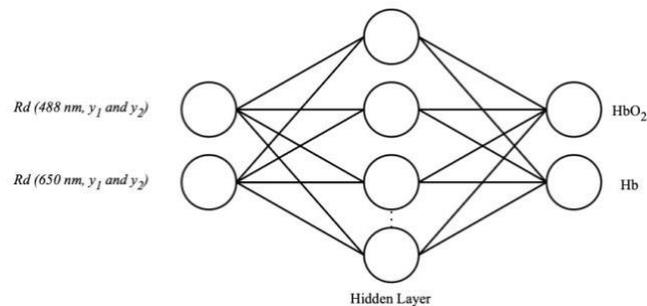
Neste estudo, os componentes principais para cada comprimento de onda foram determinados como combinações lineares dos cinco valores de  $R_d$  (um para cada frequência espacial). As duas primeiras componentes captaram mais de 99% da variância dos dados e por isso somente elas foram mantidas. A partir disso, calculou-se a projeção dos dados originais nestas duas componentes principais para cada comprimento de onda. Aplicando esta técnica foi possível criar um novo conjunto de dados simplificado que contém grande parte da informação do conjunto original.

Além disso, foi aplicada uma normalização min-max, que ajusta os valores das amostras no intervalo entre 0 e 1, visto que este processo aumenta a acuracidade da RNA (BISHOP, 1995; SHANKER; HU; HUNG, 1996).

### 3.5 Treinamento e Teste da Rede Neural Artificial

Após a criação do banco de dados, este foi utilizado para treinar a RNA para determinar concentrações de oxi e desoxihemoglobina. Desenvolvemos uma arquitetura de RNA do tipo *feedforward* com uma camada oculta de 25 neurônios. Esta configuração foi escolhida para equilibrar a eficiência computacional com a acuracidade dos resultados. Na camada de entrada a rede recebe a primeira e a segunda componente principais de  $R_d$ , extraídas pela PCA, para os comprimentos de onda de 488nm e 650nm. Já na camada de saída tem-se os valores de concentração de oxihemoglobina e deoxihemoglobina. Uma representação esquemática da RNA é fornecida na Figura 11.

Figura 11 – Modelo de RNA utilizada.



Fonte. Autor

Para a camada oculta foi utilizada a função de ativação da tangente hiperbólica enquanto para a camada de saída empregou-se a função de transferência linear – permitindo que a rede capture relações não lineares e complexas (NAMIN et al., 2009). Para reduzir o potencial de *overfitting* utilizou-se a retropropagação com regularização bayseana que ajusta seus pesos e bias conforme a otimização Levenberg-Marquadt – acelerando também a convergência para os resultados (BURDEN; WINKLER, 2008b). Os dados foram divididos entre porção de treinamento 70%, teste 15% e validação 15% e como função de erro foi empregado o erro quadrático médio (MSE). Para garantir a generalização e robustez do modelo, aplicou-se 3% de ruído gaussiano nos dados de teste e de validação - simulando a variabilidade do mundo real e reduzindo sua sensibilidade a pequenas perturbações. Finalmente, como critério de parada empregamos 2000 iterações ou um MSE de  $10^{-6}$ , o que o ocorresse primeiro. Estes critérios foram definidos de maneira experimental uma vez que a literatura não traz informações de melhores configurações para a determinação de cromóforos utilizando o SFDI.

### 3.6 Estudo *in-vivo*

Para avaliar a viabilidade e a aplicação prática do modelo proposto, foi conduzido um estudo *in vivo*. O experimento envolveu a obtenção de imagens do lado dorsal da mão de um voluntário do sexo masculino usando o SFDI. A mão do voluntário foi posicionada dentro do sistema de imagens para garantir a aquisição consistente e estável de dados ópticos. A RNA desenvolvida foi a seguir utilizada para calcular diretamente as concentrações de oxihemoglobina ( $C_{oxy}$ ) e desoxihemoglobina ( $C_{deoxy}$ ) a partir dos sinais de reflectância medidos.

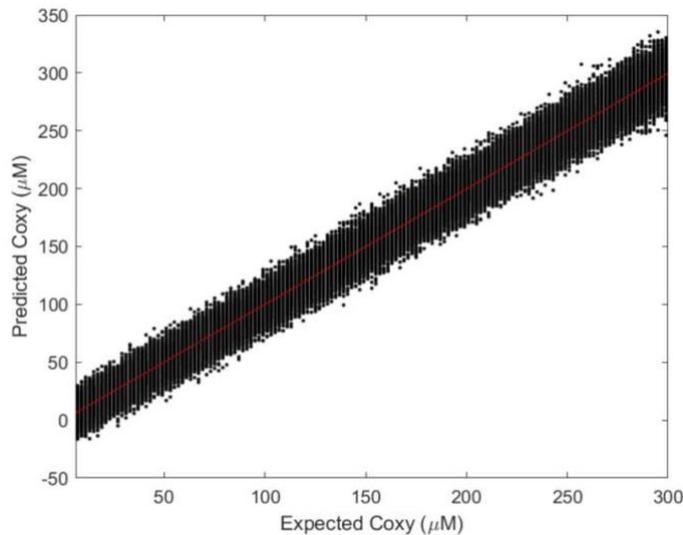
A medição *in vivo* teve como objetivo testar a capacidade do modelo de estimar de forma não invasiva as concentrações de cromóforos em condições do mundo real, validando sua potencial utilidade clínica. As concentrações de oxihemoglobina e desoxihemoglobina foram computadas em tempo real, demonstrando a capacidade da RNA de analisar propriedades ópticas complexas de tecidos e fornecer resultados biologicamente significativos. Este experimento destaca o potencial do modelo para uso em aplicações de diagnóstico não invasivas, como monitoramento da oxigenação e hemodinâmica dos tecidos.

A aprovação ética para o estudo *in vivo* foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, sob o número de processo 85363417.9.0000.5152.

## 4 RESULTADOS

A RNA desenvolvida foi testada utilizando os dados de teste para avaliar seu desempenho no cálculo de concentrações de oxi ( $C_{oxy}$ ) e desoxihemoglobina ( $C_{deoxy}$ ) a partir de medições de  $R_d$ . A Figura 12 apresenta um gráfico de dispersão comparando as concentrações esperadas de oxihemoglobina com as estimadas pela RNA. A linha vermelha refere-se os valores esperados, enquanto os pontos pretos indicam os valores estimados nas amostras de teste. Visivelmente, o gráfico apresenta uma correlação direta entre os valores calculados e os previstos pela RNA. Isto é confirmado pelo alto coeficiente de correlação  $R^2$  de 0,997, demonstrando uma elevada capacidade preditiva para o primeiro cromóforo.

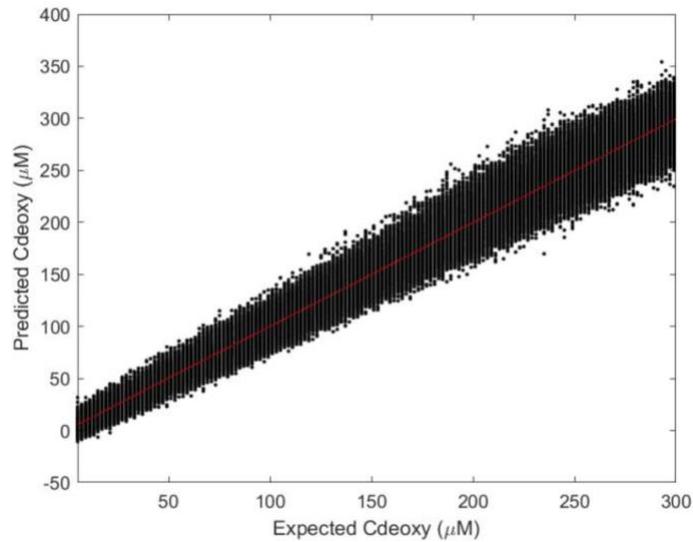
Figura 12 – Comparação entre oxihemoglobina esperada e calculada pela RNA.



*Fonte. Autor*

A Figura 13 apresenta um gráfico de dispersão para desoxihemoglobina, com um valor  $R^2$  de 0,982, indicando também um alto nível de correlação para este cromóforo. A excelente correlação para ambos os cromóforos (próximas a 1) mostra a capacidade da rede em detectar relações complexas valores de concentração a partir de  $R_d$ .

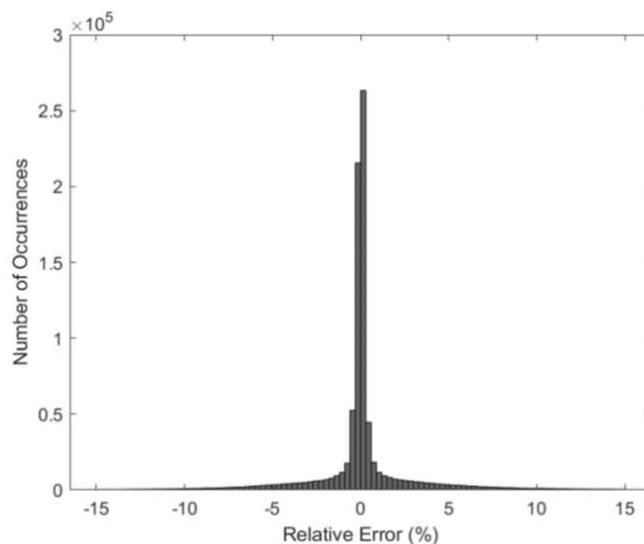
Figura 13 – Comparação entre deoxihemoglobina esperada e calculada pela RNA



Fonte. Autor

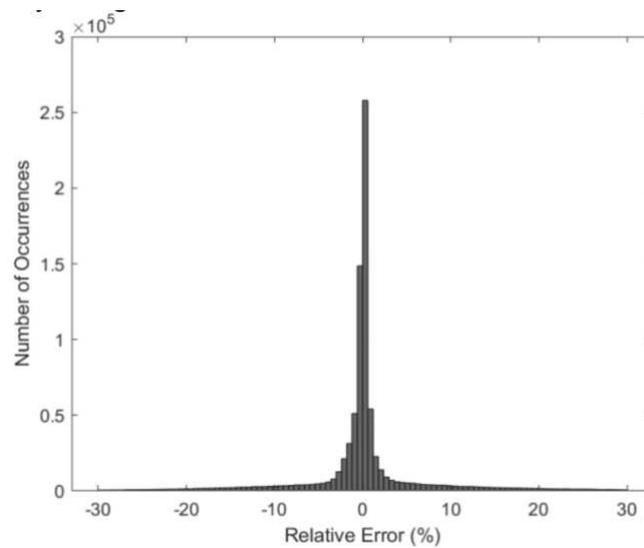
As figuras 14 e 15 evidenciam a distribuição de erros relativos da oxi e deoxihemoglobina, respectivamente. Para oxihemoglobina, o erro percentual médio foi de 0,99%, com 90% das amostras de dentro de um intervalo que varia de -2% a 2%. Já para deoxihemoglobina, o erro percentual médio foi de 0,98%, com a maioria dos erros entre -4% e 4%. Essas baixas taxas de erro para os dois cromóforos indicam que o modelo exibe alta precisão na estimativa das concentrações.

Figura 14 – Histograma de erros médios relativos para oxihemoglobina.



Fonte. Autor

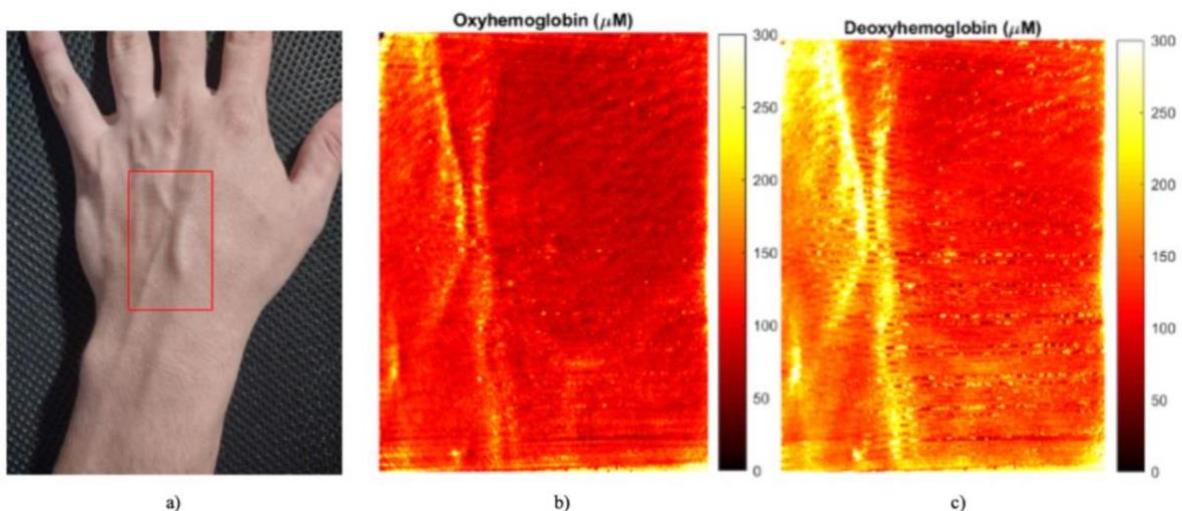
Figura 15 – Histograma de erros médios relativos para a deoxihemoglobina.



Fonte. Autor

Ademais, realizou-se um estudo *in-vivo* para avaliar a viabilidade prática do modelo. No mapa de concentração da oxihemoglobina, Figura 16(b), observa-se uma variação de 200 a 250  $\mu\text{M}$  nos vasos sanguíneos enquanto tem-se uma variação de 100 a 150  $\mu\text{M}$  nos tecidos adjacentes. Por outro lado, a figura 16(c) apresenta o mapa de concentração da deoxihemoglobina em  $\mu\text{M}$ . É evidente que as concentrações deste cromóforo variam em um intervalo de 200 a 300  $\mu\text{M}$  nos vasos sanguíneos, enquanto nos tecidos ao redor o intervalo está entre e 100 e 150  $\mu\text{M}$ .

Figura 16 - Estudo *in-vivo*. a) parte dorsal da mão de um voluntário - região de interesse (ROI) - no qual será capturada imagens de Rd (pelo SFDI) e utilizado o modelo de RNA para o estimativa da concentração dos cromóforos. b) mapa de concentração de oxihemoglobina em  $\mu\text{M}$ . c) mapa de concentração de deoxihemoglobina



Fonte. Autor

Em resumo, o modelo de RNA demonstrou alta acurácia na previsão de concentrações de cromóforos, tanto em conjuntos de dados de teste controlados como em medições *in-vivo*. Em particular, as baixas taxas de erro e os fortes coeficientes de correlação indicam que o modelo é adequado para aplicações médicas onde a avaliação rápida e não invasiva da oxigenação do tecido é crítica.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo foi investigado uma RNA que a partir de dados de refletância difusa, obtida pelo SFDI, fosse possível prever as concentrações de oxihemoglobina e deoxihemoglobina. Os resultados obtidos evidenciam a alta precisão e acurácia do modelo de RNA, uma vez que a forte correlação entre os valores previstos e esperados - valores de  $R^2$  de 0,997 e 0,982 para oxi e deoxihemoglobina, respectivamente - indica a capacidade do modelo em capturar as relações complexas entre os valores de  $R_d$  e o par  $C_{oxy}$  e  $C_{deoxy}$ .

Os baixos erros percentuais médios, com valores de 0.99% para oxihemoglobina e 0.98% para a deoxihemoglobina, reforçam o excelente desempenho preditivo da RNA. Além disso, o intervalo de erro percentuais médios pequenos, de -2 a 2% para o primeiro cromóforo e -4 a 4% para o segundo cromóforo, indicam o alto poder de generalização da rede. Estes resultados corroboram para a eficácia da combinação da Análise de Componentes Principais (PCA) para redução de dimensionalidade com a regularização bayesiana para evitar o *overfitting* no treinamento da rede.

Comparando o trabalho desenvolvido com o modelo de aprendizado profundo proposto por Zhao et al. (ZHAO et al., 2018), podemos observar uma vantagem em termos de precisão. O grupo utilizou um modelo de rede neural profunda para extrair propriedades ópticas em imagens SFDI multi-fx, com o objetivo de diminuir o tempo de inversão e melhorar a precisão em comparação com métodos tradicionais - busca iterativa e por aproximação. Embora tenham alcançado baixos tempos de inversão (cálculo das propriedades ópticas a partir da refletância difusa), o modelo apresentou uma variação de erro de até 15% ao utilizar duas frequências espaciais (2-fx), que foi reduzido em 55% utilizando cinco frequências (5-fx). Dessa forma, além da maior precisão, o trabalho desenvolvido determina diretamente da refletância difusa as concentrações dos cromóforos sem que antes seja necessário calcular as propriedades ópticas de absorção e espalhamento.

Ademais, o estudo in vivo confirma o potencial do modelo desenvolvido para aplicações práticas. Os mapas de concentração de oxihemoglobina e deoxihemoglobina gerados a partir de dados capturados na mão de um voluntário permitiram visualizar com clareza os padrões de vascularização do tecido. Os níveis observados de oxihemoglobina foram de 200–250  $\mu\text{M}$  nos vasos sanguíneos e de 200–300  $\mu\text{M}$  para a deoxihemoglobina - consistentes com as expectativas fisiológicas. Estes resultados são consistentes com a expectativa fisiológica para as veias que, sendo desprovidas de oxigênio, apresentam concentrações mais altas de deoxi em comparação à oxihemoglobina.

Diante dos resultados expostos nota-se que o modelo apresentado pode determinar com acurácia e precisão as concentrações de cromóforos a partir de imagens obtidas com o SFDI de forma rápida, com um campo amplo e não invasivo. Esta técnica apresenta grande capacidade de ser utilizado na clínica médica, principalmente para monitoramento de cicatrização de feridas, oxigenação de tumores e detecção de anormalidade fisiológicas e patológicas que podem indicar por exemplo algum distúrbio vascular.

Apesar dos resultados promissores, ainda existem pontos de investigação e melhoras de performance. A RNA foi desenvolvida especificamente para determinar as concentrações de oxi e deoxihemoglobina. Expandir o modelo para outros cromóforos -melanina, água e gordura - aumenta a capacidade clínica da metodologia. Além disso, o estudo *in-vivo* foi realizado somente com um voluntário e, particularmente, na parte dorsal da mão esquerda. Como trabalhos futuros nota-se também a necessidade de expandir a análise para outros voluntários e outras regiões de interesse, como lesões e tumores, a fim de validar o desempenho do modelo nestes cenários. Ademais, é possível fazer uma investigação detalhada nos parâmetros da RNA para melhorar ainda mais a performance da rede, diminuindo erros relativos médios e aumentando o coeficiente de correlação.

## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi desenvolvido uma nova abordagem que combina a PCA com uma RNA para determinar as concentrações de oxi e deoxihemoglobina a partir de imagens obtidas pelo SFDI de forma rápida, precisa, não-invasiva e em um campo amplo. O modelo desenvolvido apresentou excelentes resultados quando comparamos os valores esperados com o que estimado pela rede neural. Os coeficientes de correlação foram de 0.997 para a oxihemoglobina e de 0.982 para a deoxihemoglobina e os erros médios relativos calculados foram de 0.99% e 0.98% respectivamente. Além disso, os intervalos de erros relativos também se mostraram baixos, no qual 90% das amostras ficaram entre -2 a 2% para o primeiro cromóforo e -4 a 4% para o segundo.

Ademais, o estudo *in-vivo* validou a viabilidade prática do modelo. Gerou-se mapas funcionais das concentrações de oxi e deoxihemoglobina que permitem avaliar a saúde do tecido, destacando o potencial da utilização da técnica para diagnósticos não invasivos. Dentre as diversas aplicações pode-se evidenciar o monitoramento de tumores, a avaliação de feridas e cicatrizes e também o diagnóstico de condições vasculares. Em resumo, o modelo desenvolvido representa um avanço na área de SFDI, demonstrando o um grande potencial das técnicas de redes neurais artificiais em conjunto com análises de estatística multivariada para melhorar a precisão, acuracidade e velocidade de diagnósticos não invasivos de tecidos da pele.

Finalmente, os trabalhos futuros devem se concentrar na validação do modelo para outros tipos de tecido e no aumento da performance da RNA. Além disso, expandir a análise para outros cromóforos como água, gordura e melanina aumenta consideravelmente o número de aplicações no diagnóstico e monitoramento de doenças.

## REFERÊNCIAS

BISHOP, C. Pattern Recognition and Machine Learning. Em: **Journal of Electronic Imaging**. [s.l: s.n.]. v. 16p. 140–155.

BURDEN, F.; WINKLER, D. **Bayesian Regularization of Neural Networks**. [s.l: s.n.].

BURDEN, F.; WINKLER, D. Bayesian regularization of neural networks. **Methods in Molecular Biology**, v. 458, p. 25–44, 2008b.

CROWLEY SUPERVISOR, J.; D GORDON, G. S. **Spatial frequency domain imaging towards improved detection of gastrointestinal cancers**. [s.l: s.n.].

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, 2009a.

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, 2009b.

CUCCIA, D. J. **Spatial Frequency Domain Imaging (SFDI): a technology overview and validation of an LED-based clinic-friendly device**. Emerging Digital Micromirror Device Based Systems and Applications IV. **Anais...SPIE**, 9 fev. 2012.

ESTEVA, A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. **Nature**, v. 542, n. 7639, p. 115–118, 2 fev. 2017.

FABBROCINI, G. et al. Chemotherapy and skin reactions. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 31, n. 1, 2012.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015.

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, 20 jun. 2019.

HENNESSY, R. et al. Monte Carlo lookup table-based inverse model for extracting optical properties from tissue-simulating phantoms using diffuse reflectance spectroscopy. **Journal of Biomedical Optics**, v. 18, n. 3, p. 037003, 1 mar. 2013.

HU, J. et al. Detection of COVID-19 severity using blood gas analysis parameters and Harris hawks optimized extreme learning machine. **Computers in Biology and Medicine**, v. 142, p. 105166, 2022.

JACQUES, S. L. **Optical properties of biological tissues: A review. Physics in Medicine and Biology**, 7 jun. 2013a.

JACQUES, S. L. **Optical properties of biological tissues: A review. Physics in Medicine and Biology**, 21 jul. 2013b.

JACQUES, S. L.; WANG, L. Monte Carlo Modeling of Light Transport in Tissues. **Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue**, v. 2607, n. 713, p. 73–100, 1995.

KARAKOCHUK, C. D. et al. **Measurement and interpretation of hemoglobin concentration in clinical and field settings: a narrative review. Annals of the New York Academy of Sciences**Blackwell Publishing Inc., , 2019.

KIENLE, A.; PATTERSON, M. S. Determination of the optical properties of turbid media from a single Monte Carlo simulation. **Physics in Medicine and Biology**, v. 41, n. 10, p. 2221–2227, 1996.

LIN, J.-W. Artificial neural network related to biological neuron network: a review. **Advanced Studies in Medical Sciences**, v. 5, p. 55–62, 2017.

LITJENS, G. et al. **A survey on deep learning in medical image analysis. Medical Image Analysis**Elsevier B.V., , 1 dez. 2017.

LOCKWOOD, D. J. Rayleigh and Mie Scattering. Em: LUO, M. R. (Ed.). **Encyclopedia of Color Science and Technology**. New York, NY: Springer New York, 2016. p. 1097–1107.

LOPEZ, A. et al. **Neural Networks: The Backpropagation Algorithm**. [s.l.: s.n.].

MARENGO-ROWE, A. J. Structure-Function Relations of Human Hemoglobins. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 19, n. 3, p. 239–245, 11 jul. 2006.

MORALES, E. F.; ESCALANTE, H. J. Chapter 6 - A brief introduction to supervised, unsupervised, and reinforcement learning. Em: TORRES-GARCÍA, A. A. et al. (Eds.). **Biosignal Processing and Classification Using Computational Learning and Intelligence**. [s.l.] Academic Press, 2022. p. 111–129.

NAMIN, A. H. et al. **Efficient hardware implementation of the hyperbolic tangent sigmoid function**. Proceedings - IEEE International Symposium on Circuits and Systems. **Anais...2009**.

NGUYEN, J. Q. 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, 13 jun. 2013a.

NGUYEN, J. T. et al. **A novel pilot study using spatial frequency domain imaging to assess oxygenation of perforator flaps during reconstructive breast surgery**. *Annals of Plastic Surgery*. **Anais...set**. 2013b.

PARK, J. et al. Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 1 mar. 2022a.

PARK, J. et al. **Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review**. **Frontiers in Physiology** Frontiers Media S.A., , 1 mar. 2022b.

PITTMAN, R. N. Regulation of Tissue Oxygenation. **Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function**, v. 3, n. 3, p. 1–100, 7 abr. 2011.

ROHRBACH, D. J. et al. Preoperative Mapping of Nonmelanoma Skin Cancer Using Spatial Frequency Domain and Ultrasound Imaging. **Academic Radiology**, v. 21, n. 2, p. 263–270, 2014.

SALEH, B. E. A.; TEICH, M. C.; BOREMAN, G. **Fundamentals of Photonics, 3rd Edition**. [s.l: s.n.].

TABASSUM, S. et al. Feasibility of spatial frequency domain imaging (SFDI) for optically characterizing a preclinical oncology model. **Biomedical Optics Express**, v. 7, p. 4154–4170, 19 set. 2016.

TRAVERS, J. B. et al. Noninvasive mesoscopic imaging of actinic skin damage using spatial frequency domain imaging. **Biomedical Optics Express**, v. 8, n. 6, p. 3045, 1 jun. 2017.

TUCHIN, V. V. . **Handbook of optical biomedical diagnostics. Volume 1, Light-tissue interaction and spectroscopy**. [s.l.] SPIE Press, 2016.

VASILCHENKO, S. **Development of an ultrasensitive cavity ring down spectrometer in the 2.10-2.35  $\mu\text{m}$  region : application to water vapor and carbon dioxide**. [s.l: s.n.].

WANG, C. Y. et al. Validation of an inverse fitting method of diffuse reflectance spectroscopy to quantify multi-layered skin optical properties. **Photonics**, v. 6, n. 2, 1 jun. 2019.

WANG, L.; JACQUESA, S. L.; ZHENG, L. **CML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues** *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. [s.l: s.n.].

WANG, L.; STEVEN L JACQUES, P. D. **Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C**. [s.l: s.n.].

WEI, J. et al. **Radiation-induced skin reactions: Mechanism and treatment**. *Cancer Management and Research* Dove Medical Press Ltd, , 2019.

XU, Y.; GOODACRE, R. On Splitting Training and Validation Set: A Comparative Study of Cross-Validation, Bootstrap and Systematic Sampling for Estimating the Generalization Performance of Supervised Learning. **Journal of Analysis and Testing**, v. 2, n. 3, p. 249–262, 1 jul. 2018.

YUDOVSKY, D.; DURKIN, A. J. Spatial frequency domain spectroscopy of two layer media. **Journal of Biomedical Optics**, v. 16, n. 10, p. 107005, 2011.

ZHAO, Y. et al. Direct mapping from diffuse reflectance to chromophore concentrations in multi-fx spatial frequency domain imaging (SFDI) with a deep residual network (DRN). **Biomedical Optics Express**, v. 12, n. 1, p. 433, 1 jan. 2021.

ZONIOS, G.; BYKOWSKI, J.; KOLLIAS, N. Skin melanin, hemoglobin, and light scattering properties can be quantitatively assessed in vivo using diffuse reflectance spectroscopy. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 117, n. 6, p. 1452–1457, 2001.

ZOU, J.; HAN, Y.; SO, S. S. Overview of artificial neural networks. **Methods in Molecular Biology**, v. 458, p. 15–23, 2008a.

ZOU, J.; HAN, Y.; SO, S.-S. **Overview of Artificial Neural Networks**. [s.l: s.n.].