

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA CONSERVADORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM PATOLOGIA BUCAL

ARTHUR PIAS SALGUEIRO

**INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO MÉTODO AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO
DAS DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS BUCAIS E CÂNCER BUCAL**

PORTO ALEGRE

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM PATOLOGIA BUCAL

ARTHUR PIAS SALGUEIRO

**INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO MÉTODO AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO
DAS DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS BUCAIS E CÂNCER BUCAL**

Linha de Pesquisa: Câncer bucal

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito à obtenção do título de doutor em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Prof. Dr. Pantelis Varvaki Rados

PORTO ALEGRE, 2022

AGRADECIMENTOS

A melhor virtude do ser humano é a gratidão, e neste espaço da minha tese eu quero agradecer!

Primeiramente a Deus e a minha família, à Deus por me acompanhar sempre, guiar e iluminar os meus caminhos e a minha família que é a base de tudo, as pessoas mais importantes na minha vida, as quais eu amo muito, a minha mãe Denise, meu pai Claudio e meu irmão Victor, além dos meus avós, avôs, tios, tias, primos, primas, afilhados, afilhadas! Sou muito feliz por fazer parte dessa família e por ter todos vocês comigo sempre, em todos os momentos, sejam eles bons ou ruins!

Agradeço a todas as pessoas que fazem parte da minha vida, desde Uruguaiana, Santa Maria até chegar em Porto Alegre, aos amigos de vida: Ronairo, Mariana, Sofia, Luiza, Bianca, Mariana A, Gabriela, Karina, Duda, Anna, Gabriela P, Tata, Bruno, Luiza M, Julia F, Luciana, Ana D, Manu, Gi, Victoria L, Krystal, Nicholas

Agradeço em especial aos amigos e colegas que a patologia e a UFRGS me apresentaram, em especial a Ju, Michele, Bianca, Luara, Tati, Ingrid, Ieda, Erick, Eduardo, Jéssica, Giulia, Sarah, Camila F, Camila R, Tai, Fernandinha, Bruna Só, Bruna J, Vivi, Uarlei, Gabi B, Juliane, Julia T, Shanice, Mari, Andressa, Nati D

Aos professores, em especial as professoras Márcia e Kivia (minhas professoras da graduação que eu tenho admiração e graditão eterna, a professora Márcia de Oliveira (nossas rotinas rendiam, aprendi muito contigo e aprendo sempre, obrigado por tudo) a Professora Fernanda que sou eternamente grato por tudo que fez por mim e por todos os ensinamentos, ao professor e meu querido e especial orientador Pantelis (sou extremamente fã, admiro e aprendo todos os dias ao seu lado, quero seguir sempre perto de você e além de tudo ter você como um grande amigo na minha vida, OBRIGADO POR TUDO!)

Aos professores Vinícius, Maria Antonia, Sandra e Fabio por terem aceitado o convite de estar aqui hoje e serem a minha banca da tese, desde já agradeço e obrigado por estarem comigo nesse dia tão especial

Ao Professor Manuel, do instituto de informática da UFRGS, e aos colegas Vitor e Rafael por todo o apoio e dedicação na construção e criação da tese.

A todos os colegas/amigos, funcionários e professores da Patologia Bucal da UFRGS. Ao instituto de informática da UFRGS, a PUCRS, UFPEL e ao Hospital São Lucas. Aos pacientes, que são o meu principal motivo de busca por maior conhecimento para que possa ajuda-los cada vez melhor e com mais embasamento.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao CAPES que tornaram possível a realização do meu doutorado.

RESUMO

O câncer de boca no Brasil representa o quinto tipo mais comum dos tumores malignos em homens, sendo o carcinoma espinocelular (CEC) o mais prevalente. Muitas vezes o CEC é precedido por desordens potencialmente malignas (DPMO), entre elas, a leucoplasia, a eritroplasia e a queilite actínica sendo as mais comuns. Recentemente, muitas tecnologias vêm sendo utilizadas, a fim de auxiliar no diagnóstico e melhorar o prognóstico de pacientes com câncer. A Inteligência artificial (IA) é uma ferramenta tecnológica que estuda a construção de entidades inteligentes, ou seja, máquinas capazes de reproduzir a inteligência humana, utilizando o aprendizado de máquina e as redes neurais. Objetivo: Com isso, o objetivo desse trabalho é desenvolver uma revisão sistemática, avaliando a inteligência artificial como auxiliar no diagnóstico de DPMO e CEC e desenvolver um estudo piloto com o objetivo de criar uma ferramenta computacional e tecnológica para que seja usada em smartphones a fim de auxiliar no diagnóstico e na melhor conduta para os cirurgiões dentistas, sobretudo nas DPMO e CEC. Resultados: Em relação a revisão sistemática, foram avaliados um total de 24 artigos, de 2000 a 2022, 63 % dos estudos não informou o tipo de estudo, 29 % eram estudos de coorte, 4 % estudo transversal e 4 % estudo piloto, a maioria dos estudos eram microscópicos, a rede neural mais utilizada foi a CNN (convolutional neural networks). A acurácia variou de 73,6 a 99,7%, com média de 88,2%, a sensibilidade variou de 47 a 100% e a média foi de 86,2% e a especificidade variou de 80,6 a 100% com média de 93%. No estudo piloto 73 imagens foram usadas para avaliar a precisão do sistema. Destas imagens, 27 eram de CEC, confirmadas por biópsia, 27 de DPMO e 19 úlceras traumáticas e candidíase. No total, a sensibilidade foi de 95,20 %, especificidade de 48,71 % e acurácia de 71,10 %. Conclusões: Com esse estudo concluímos que a IA é uma tecnologia inovadora, cada vez mais transparente e que no Câncer ela vem para trazer novas perspectivas, com isso o uso desta tecnologia tem potencial de ser um avanço na suspeita precoce de CEC em boca. Com a revisão sistemática conseguimos observar que nos últimos anos muitos estudos vêm sendo realizados utilizando a IA no CEC e nas DPMO, os resultados são promissores, embora precise aumentar o número da amostra dos estudos, realizar estudos multicêntricos para validar melhor os resultados. E no estudo piloto observamos resultados muito significativos quando aplicado no CEC e nas DPMO. O próximo passo é aumentar o número de imagens, criar novos “clusters” de lesões, e utilizar esse sistema em âmbito populacional.

Palavras chaves: Carcinoma espinocelular, desordens potencialmente malignas, inteligência artificial, revisão sistemática, estudo piloto

ABSTRACT

Oral cancer in Brazil represents the fifth most common type of malignant tumors in men, with squamous cell carcinoma (OSCC) being the most prevalent. OSCC is often preceded by potentially malignant oral lesions (OPML), among them, leukoplakia, erythroplakia and actinic cheilitis being the most common. Recently, many technologies have been used in order to aid in the diagnosis and improve the prognosis of cancer patients. Artificial intelligence (AI) is a technological tool that studies the construction of intelligent entities, that is, machines capable of reproducing human intelligence, using machine learning and neural networks. Objective: With this, the objective of this work is to develop a systematic review, evaluating artificial intelligence as an aid in the diagnosis of OPML and OSCC and to develop a pilot study with the objective of creating a computational and technological tool to be used in smartphones in order to assist in the diagnosis and in the best conduct for dental surgeons, especially in OPML and OSCC. Results: Regarding the systematic review, a total of 24 articles were evaluated, from 2000 to 2022, 63% of the studies did not inform the type of study, 29% were cohort studies, 4% were a cross-sectional study and 4% were a pilot study. Most studies were microscopic; the most used neural network was CNN (convolutional neural networks). The accuracy ranged from 73.6 to 99.7%, with a mean of 88.2%, the sensitivity ranged from 47 to 100% and the mean was 86.2%, and the specificity ranged from 80.6 to 100% with average of 93%. In the pilot study, 73 images were used to assess the accuracy of the system. Of these images, 27 were biopsy-confirmed OSCC, 27 OPML and 19 traumatic ulcers and candidiasis. In total, sensitivity was 95.20%, specificity 48.71% and accuracy 71.10%. Conclusions: With this study, we conclude that AI is an innovative technology, increasingly transparent and that in Cancer it comes to bring new perspectives so, the use of this technology has the potential to be an advance in the early suspicion of OSCC in the mouth. With the systematic review, we were able to observe that in recent years many studies have been carried out using AI in the OSCC and OPML, the results are promising, although it is necessary to increase the number of the sample of the studies, to carry out multicenter studies to better validate the results. And in the pilot study, we observed very significant results when applied to the OSCC and OPML. The next step is to increase the number of images, create new “clusters” of lesions, and use this system at a population level.

Keywords: Squamous cell carcinoma, potentially oral malignant lesions, artificial intelligence, systematic review, pilot study

SUMÁRIO

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	7
2 OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
7 ANEXOS.....	20

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

O câncer de boca no Brasil representa o quinto tipo mais comum de neoplasia maligna em homens (Inca, 2020). A sua característica mutiladora e agressiva se deve muitas vezes ao diagnóstico tardio (Gomez et al., 2009). Além disso, o Brasil possui uma das menores taxas de sobrevivência, em torno de 50 % em 5 anos (Antunes et al., 2001; Biazevic et al., 2006). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2020, foram estimados 15.190 novos casos para o Brasil, sendo 11.180 homens e 4.010 mulheres. Isso se deve, entre outros fatores, a própria manifestação clínica do câncer bucal, ao conhecimento limitado do cirurgião dentista referente a lesões bucais, incluindo as desordens potencialmente malignas orais (DPMO) e o próprio câncer bucal (Petersen et al., 2009).

O Carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia maligna mais comum entre os tumores malignos da boca. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CEC de boca são, o hábito de fumar e o de consumir bebidas de álcool. Estes fatores quando atuam de forma simultânea tem seus efeitos nocivos potencializados. Quando se considera o CEC da mucosa de transição do lábio, muitos estudos indicam a ação da radiação ultravioleta (Antunes et al., 2001; Biazevic et al., 2006). Melhorar a detecção e o diagnóstico precoce dessa neoplasia maligna é essencial para aumentar a taxa de sobrevivência desses indivíduos e melhorar a capacidade funcional para populações de alto risco (Van der Waal, 2013).

Muitas vezes o CEC é precedido por lesões que podem malignizar, como já referido. As DPMO, representam um indicativo importante no processo de diagnóstico clínico em pacientes em risco de desenvolvimento de CEC. Dentre as DPMO que

acometem a cavidade bucal, a leucoplasia é a mais comum, com prevalência de 0,42 a 5 % (Banóczy, Rigó, 1991; Liu et al., 2012). E segundo Van der Waal, em 2013, a taxa anual de transformação maligna é de 1 %. Essa lesão é caracterizada como uma placa, ou mancha branca não removível a raspagem que não pode ser caracterizada clínica ou histopatologicamente como qualquer outra patologia (Barnes et al., 2005).

Outra DPMO que pode acometer a cavidade bucal é a eritroplasia, que é menos comum, e a sua prevalência é de 0,02 % a 0,83%, sendo visualizada como uma placa, ou mancha vermelha não removível a raspagem que não pode ser caracterizada clínica ou histopatologicamente como outra lesão (Reichart and Philipsen., 2005; Villa et al., 2011). A queilite actínica é outra DPMO que afeta os lábios de indivíduos, usualmente com histórico de exposição intensa a luz solar (Sober., 1995; de Sena., 2010). A prevalência varia de 0,45 a 2,4% da população (Corso et al, 2006; Henrique et al, 2009). Clinicamente, pode apresentar lábio ressecado, placas ou manchas brancas, perda do limite entre o vermelhão do lábio e pele, úlceras e crostas (Kaugaus, et al., 1999).

Na busca do diagnóstico precoce do CEC pode-se lançar mão de métodos de rastreamento e uso de marcadores biológicos, especialmente em pacientes de risco para o CEC e os que apresentam DPMO. A citopatologia, espectroscopia de autofluorescência, azul de toluidina, lugol, indicadores salivares e exame clínico são métodos que podem ser utilizados. (Navone et al., 2007; Yoon et al., 2007; Wang et al., 2014; Shibahara et al., 2014; Chaudry et al., 2016).

É importante também aumentar o conhecimento clínico do cirurgião-dentista, uma vez que unindo técnicas preventivas e de rastreamento associadas a um diagnóstico precoce e uma boa conduta clínica, as taxas de sobrevida para o câncer poderão aumentar,

assim como a característica mutiladora e agressiva diminuir. Entretanto, muitos dentistas têm dificuldades em detectar e diagnosticar lesões orais, muito relacionado a falta de conhecimento sobre elas. Com isso acaba ocorrendo atraso no diagnóstico do CEC e conseqüentemente um pior prognóstico para os pacientes (Ergun et al., 2009).

Para auxiliar clinicamente médicos, cirurgiões-dentistas e profissionais da saúde, na melhor tomada de decisão clínica frente as lesões. Algumas ferramentas on-line foram criadas, com o objetivo de fornecer ações de tele consultoria aos prestadores de cuidados de saúde. No Brasil, existem nove grupos de tele saúde, que trabalham em colaboração com Universidades públicas, essa consultoria online resultou em impactos positivos para o nosso país, como por exemplo: redução na quantidade de encaminhamentos para outros níveis assistenciais, houve economia no orçamento dos municípios, verificou-se também que houve uma educação permanente dos profissionais de saúde e diminuição do tempo de espera de consulta (Schwamm et al., 2014; Roxo et al., 2022).

Com os avanços cada vez maior dos recursos de telemedicina, associada com a maior precisão da tecnologia, nas últimas décadas, uma ferramenta tecnológica que vem sendo utilizada para auxiliar no diagnóstico do câncer é a inteligência artificial (IA). Este é um campo da ciência da computação que estuda a construção de entidades inteligentes, ou seja, máquinas capazes de aparentemente reproduzir a inteligência humana (Moor, 2006). Muitas vezes, quando se fala de IA, parece algo de ficção científica. Mas fato é que ela já está presente no nosso cotidiano, como por exemplo, nos assistentes virtuais, como: Siri, alexia, cortana. Ou até mesmo nos serviços de “streaming”, como: netflix e spotify (Dietterich and Horvitz, 2015; Dignun, 2019).

Dentro da IA, um método bastante utilizado é o aprendizado de máquina, no qual um algoritmo computacional constrói, a partir de dados, modelos de aprendizado para resolução de problemas (Mehta, 2017). A IA tem subconjuntos, sendo o aprendizado de máquina e o aprendizado profundo os mais comuns (Enderle et al., 2005). As redes neurais fazem parte do aprendizado profundo e estão no centro dos algoritmos. Seu nome e estrutura são inspirados no cérebro humano, imitando como os neurônios enviam sinais uns aos outros (Moor, 2006). A IA funciona em duas etapas – a primeira etapa, que envolve “treinamento” e a segunda etapa que é “teste” ou “validação”. O conjunto de modelos usa os dados de treinamento para definir os parâmetros (Kareem et al., 2017).

Muitos estudos sobre câncer têm implementado IA e aprendizado de máquina como auxiliar para diagnóstico precoce e prognóstico de lesões, e os resultados são promissores (Esteva et al., 2017; Han et al., 2018). Niu et al., em 2020, realizaram uma revisão sistemática da IA no câncer gástrico, avaliando 15 artigos e analisando uma grande quantidade de imagens de patologia, endoscopia e tomografia computadorizada. Observaram um desempenho bom, tanto no auxílio ao diagnóstico quanto na melhora do prognóstico, com acurácia em média de 89 % dos estudos avaliados. Kassem et al., em 2021, também realizaram uma revisão sistemática, avaliando 102 artigos, com amostras relevantes de imagens, apresentando resultados com alta precisão para auxiliar na identificação clínica de ceratose actínica ou queratose solar, pintas atípicas, carcinoma basocelular, melanoma, carcinoma de células de Merkel e carcinoma espinocelular.

O estudo da IA no CEC de boca, começou recentemente, o estudo que foi um dos pioneiros é o de Staveren et al., publicado em 2000, como estudo piloto classificando o espectro de autofluorescência clínica de leucoplasias orais utilizando a IA. No total, 21 pacientes foram avaliados com 22 lesões bucais de leucoplasias. Os resultados foram:

sensibilidade de 86 % e especificidade de 100%, concluindo que as redes neurais podem fornecer discriminação entre espectros de autofluorescência de leucoplasias e tecidos normais.

Mais recentemente Rasheed et al., em 2021 publicaram uma revisão sistemática avaliando 41 artigos, utilizando a IA e o aprendizado de máquina no diagnóstico e prognóstico de indivíduos com CEC e DPMO, foram estudos tanto clínicos quanto microscópicos, os resultados indicaram uma acurácia entre 63.4 % a 100 %

Em 2018, Kar et al., observaram que a IA pode ser muito útil para auxiliar no diagnóstico, mas alertam que a importância do acesso à saúde e a desigualdade, principalmente em países subdesenvolvidos devem ser considerados e abordados antes da implementação desse sistema tecnológico.

Camalan, et al., em 2021, realizaram um estudo multicêntrico, entre universidades do Brasil e do Reino Unido, a amostra foi composta por 54 pacientes entre os dois centros, utilizando 73 imagens, e foram observadas imagens clínicas de DPMO e a acurácia do estudo foi de 81,1 %, mostrando resultados com alta taxa de precisão e promissores.

Em 2017, Gomes et al., desenvolveram um aplicativo móvel para rastreamento do CEC na cavidade bucal, o app foi criado por um grupo de pesquisadores de Portugal e do Brasil. O ponto de partida do desenvolvimento foi dividido em duas partes, primeira: perguntas a serem respondidas pelo usuário, focado na predisposição para o desenvolvimento do CEC e a segunda: tirar fotos e gravar filmes na cavidade bucal sob iluminação natural. Ao total 55 pacientes com alto risco de desenvolvimento foram analisados, mostrando sensibilidade de 82%–100%, especificidade de 81%–100%, e precisão de 87,27%–95,54%.

Portanto o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática, avaliando os artigos que relacionam a IA e o CEC, assim como a IA e as DPMO. Além disso também foi desenvolvido uma ferramenta computacional e tecnológica baseada na inteligência artificial para ser utilizada em Smartphones.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo da tese é estudar o estado da arte da inteligência artificial como auxiliar do diagnóstico das DPMO e CEC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Desenvolver uma revisão sistemática, avaliando a inteligência artificial como auxiliar no diagnóstico das DPMO e CEC

2.2.2. Desenvolver um estudo piloto com o objetivo de criar uma ferramenta computacional e tecnológica para que seja usada em smartphones a fim de auxiliar no diagnóstico e na melhor conduta para os cirurgiões dentistas, sobretudo nas DPMO e CEC.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desse estudo é possível supor que o uso de IA representa um recurso tecnológico adicional e inovador para auxílio no diagnóstico de casos de CEC em boca.

A IA é uma tecnologia inovadora, cada vez mais transparente e que no Câncer ela vêm para trazer novas perspectivas, com isso o uso desta tecnologia tem potencial de ser um avanço na suspeita precoce de CEC em boca.

Com a revisão sistemática conseguimos observar que nos últimos anos muitos estudos vêm sendo realizados utilizando a IA no CEC e nas DPMO, os resultados são promissores, embora precise aumentar o número da amostra dos estudos, realizar estudos multicêntricos para validar melhor os resultados.

Acreditamos que a limitação dos dados ocorre pelo fato da IA ser uma tecnologia muito recente, portanto, quanto mais estudos e progressivamente com desenhos experimentais mais bem controlados o uso rotineiro desta tecnologia pode crescer. Criamos um sistema utilizando a IA em LPMP e CEC, observamos resultados muito significativos quando aplicado nessas lesões. O próximo passo é aumentar o número de imagens, criar novos “clusters” de lesões, e utilizar esse sistema em âmbito populacional.

O emprego da IA neste estudo piloto permitiu vislumbrar sua aplicação como um modelo que auxilie a tomada de decisão clínica, frente a lesões que são um desafio atual para os profissionais de saúde em suas atividades clínicas. Este modelo pode ser inserido como uma alternativa para melhorar a sobrevivência dos pacientes com câncer bucal. Os desafios a serem superados por outros estudos na área da IA, envolvem o aprimoramento dos modelos de treinamento desses sistemas.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andre Esteva, Brett Kuprel, Roberto A. Novoa, Justin Ko, Susan M. Swetter, Helen M. Blau and Sebastian Thrun. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. v. 542, pages115–118, 2017.

Antunes, J. L. F. et al. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980–1998. *Oral Oncology*, v. 37, n. 4, p. 345–350, 1 jun. 2001.

BÁNÓCZY, J.; RIGÓ, O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol*, Copenhagen. v. 19, no. 5, p. 265-267, Oct, 1991.

Barnes, L. et al. Epithelial precursor lesions. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. [s.l.] IARC Press. p. 177–179, 2005.

Biazevic, M. G. H. et al. [Trends in oral cancer mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1980-2002]. *Cadernos De Saude Publica*, v. 22, n. 10, p. 2105–2114, out. 2006.

Chaudhry, A., Manjunath, M., Ashwatappa, D., & Krishna, S. Comparison of chemiluminescence and toluidine blue in the diagnosis of dysplasia in leukoplakia : a crosssectional study. v.132–140, 2016.

Corso FM, Wild C, Gouveia LO, Ribas MO. Actinic cheilitis: prevalence in dental clinics from PUCPR, Curitiba, Brazil. *Clin Pesq Odontol*. v. 2: 227–281, 2006.

de Sena MF, da Costa APS, da Nóbrega AGS. Prognostic factors related to lip cancer assessment: a systematic review. *Rev Bras Cancerol*. v. 56:93–102, 2010.

Dietterich, T. G.; Horvitz, E. Rise of concerns about AI: reflections and directions. *Communications of the ACM*. v.58, n.10, p.38-40, 2015.

Dignum, V. *Responsible Artificial Intelligence - How to Develop and Use AI in a Responsible Way*. *Artificial Intelligence: Foundations, Theory, and Algorithms*. Springer, 2019.

Ergun S, Ozel S, Koray M, Kurklu E, Ak G, Tanyeri H. Dentists' knowledge and opinions about oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* v. 38:1283–1288, 2009.

Gomez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci.* v. 117:541–546, 2009.

H.J. van Staveren, R.L.P. van Veen, O.C. Speelman, M.J.H. Witjes, W.M. Star and J.L.N. Roodenburg. Classification of clinical autofluorescence spectra of oral leukoplakia using an artificial neural network: a pilot study. *Oral Oncology.* v.36 286±293, 2000.

Han SS, Kim MS, Lim W, Park GH, Park I, Chang SE. Classification of the clinical images for benign and malignant cutaneous tumors using a deep learning algorithm. *J Invest Dermatol.* v.138(7), 2018.

Henrique PR, Junior MB, Araujo VC, Junqueira JLC, Furuse C Prevalence of oral mucosal changes in the adult population from Uberaba, Minas Gerais. *RGO.* v. 57: 261–267, 2009.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Câncer de boca. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/cancer-de-boca>

John D. Enderle; Joseph D. Bronzino; Susan M. Blanchard. Introduction to Biomedical Engineering. Second Edition. 2005.

Kareem, S.A.; Pozos-Parra, P.; Wilson, N. An application of belief merging for the diagnosis of oral cancer. *Appl. Soft Comput. J.* v. 61, 1105–1112, 2017.

Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v. 88:181–186, 1999.

LIU, W. et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS One, San Francisco.* v. 7, no. 4, p. e34773, Apr. 2012.

Mayra Sousa Gomes, Paulo Rogério Ferreti Bonan, Vitor Yuri Nicolau Ferreira, Laudénice de Lucena Pereira, Ricardo João Cruz Correia, Hélder Bruno da Silva Teixeira, Daniel Cláudio Pereira, Paulo Bonan. Development of a mobile application for oral cancer screening. *Technol Health Care*. v. 25(2):187-195, 2017.

Mehta, R. *Big Data Analytics with Java*. Birmingham: Packt Publishing Ltd, 2017.

Michelle Roxo-Gonçalves, Ingrid da Silva Santos, Verônica Lucas de Oliveira Guattini, Manoela Domingues Martins, Marco Antônio Trevizani Martins, Cynthia Goulart Molina-Bastos, Marcelo Rodrigues Gonçalves, V inícius Coelho Carrard. EstomatoNet: A 5-year experience of an oral medicine telediagnosis service. *Oral diseases*, mar, 2022.

Mohamed A. Kassem 1, Khalid M. Hosny, Robertas Damaševicius and Mohamed Meselhy Eltoukhy. Machine Learning and Deep Learning Methods for Skin Lesion Classification and Diagnosis: A Systematic Review. *Diagnostics*. v. 11, 1390, 2021.

Moor J. The Dartmouth College artificial intelligence conference: the next fifty years. *AI Mag*. v. 27(4):87-91, 2006.

Moor J. The Dartmouth College artificial intelligence conference: the next fifty years. *AI Mag*. v. 27(4):87-91, 2006.

Navone, R., Burlo, P., Pich, A., Pentenero, M., Broccoletti, R., Marsico, A., & Gandolfo, S. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. v. 356–36, 2007.

Peng-Hui Niu, Lu-Lu Zhao, Hong-Liang Wu, Dong-Bing Zhao, Ying-Tai Chen. Artificial intelligence in gastric cancer: Application and future perspectives. *J Gastroenterol*. v. 26(36): 5408-5419, 2020.

Petersen PE. Oral cancer prevention and control—The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*. v. 45:454–460, 2009.

Rasheed Omobolaji Alabi, Omar Youssef, Matti Pirinen, Mohammed Elmusrati, Antti A. M` akitie, Ilmo Leivo, Alhadi Almangush. Machine learning in oral squamous

cell carcinoma: Current status, clinical concerns and prospects for future—A systematic review. *Artificial Intelligence In Medicine*. v. 115, 2021.

REICHART P.A, PHILIPSEN H.P. Oral erythroplakia. A review. *Oral Oncol*, v.41, p.551-561, 2005.

Schwamm LH. Telehealth: Seven strategies to successfully implement disruptive technology and transform health care. *Health Aff (Millwood)*. v. 33:200–206, 2014.

Seda Camalan, Hanya Mahmood, Hamidullah Binol , Anna Luiza Damaceno Araújo, Alan Roger Santos-Silva, Pablo Agustin Vargas, Marcio Ajudarte Lopes, Syed Ali Khurram and Metin N. Gurcan. Convolutional Neural Network-Based Clinical Predictors of Oral Dysplasia: Class Activation Map Analysis of Deep Learning Results. *Cancers*. v. 13, 1291, 2021.

Shibahara, T., Yamamoto, N., Yakushiji, T., Nomura, T., Sekine, R., Muramatsu, K., & Ohata, H. Narrow-band Imaging System with Magnifying Endoscopy for Early Oral Cancer. *Bull Tokyo Dent Coll*. v. 55(2), 87–94, 2014.

Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer*. v. 75: 645–650, 1995.

Upendra K Kar. *The Future of Health and Healthcare in a World of Artificial Intelligence*. biomedical engineering and biotechnology. 2018.

Van der Waal, I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v. 18, n. 1, p. e33–e37, jan. 2013.

Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J*. v. 56(3):253, 2011

Wang, Q., Gao, P., Wang, X., & Duan, Y. Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clinica Chimica Acta*. v. 427, 79–85, 2014.

Yoon, A. J., Shen, J., Santella, R. M., Zegarelli, D. J., Chen, R., & Weinstein, I. B. (2007). Short Communication Activated Checkpoint Kinase 2 Expression and Risk for Oral Squamous Cell Carcinoma v. 2768–2773, dec. 2007.

5 ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, **Márcia Gaiger de Oliveria**, autorizo a utilização dos laboratórios de pesquisa que compõem o Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia (NPBO) para a realização do projeto de pesquisa intitulado "Aplicativo PAC (Plataforma de apoio clínico)". O projeto utilizará as dependências do NPBO para a realização dos experimentos.

Porto Alegre, novembro de 2019.

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Márcia Gaiger de Oliveira', is written over a horizontal line.

Márcia Gaiger de Oliveira
Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, **Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo**, Professora do serviço de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e atuando no serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, em nome da equipe, concordo em participar e colaborar no projeto de pesquisa intitulado "Aplicativo PAC (Plataforma de apoio clínico)".

Porto Alegre, dezembro de 2019.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo', is written over a horizontal line. The signature is cursive and matches the name printed below it.

Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, **Sandra Tarquinio**, Professora de Patologia bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) concordo na participação e colaboração no projeto de pesquisa intitulado "Aplicativo PAC (Plataforma de apoio clínico)" envolvendo toda a equipe que atua no serviço do centro de Diagnóstico Bucal.

Porto Alegre, novembro de 2019.

A handwritten signature in blue ink is positioned above a horizontal line. The signature is stylized and appears to read 'Sandra Tarquinio'.

Sandra Tarquinio



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, **Manuel Menezes de Oliveira Neto**, Professor do Instituto de Informática da UFRGS, em nome da equipe, concordo em participar e colaborar no projeto de pesquisa intitulado "Aplicativo PAC (Plataforma de apoio clínico)".

Porto Alegre, dezembro de 2019.



Manuel Menezes de Oliveira Neto



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
DO RS / FUNDAÇÃO
UNIVERSITÁRIA DE
CARDIOLOGIA/ IC/FUC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicativo PAC (Plataforma de apoio clínico)

Pesquisador:

Pantelis Varvaki Rados

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35026720.1.0000.5333

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
DO SUL **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.168.971

Apresentação do Projeto:

O carcinoma espinocelular de boca é ainda um grande desafio para todos os profissionais da área de saúde, de modo particular para o cirurgião-dentista. O carcinoma espinocelular representa a maioria das neoplasias malignas que acometem a cavidade bucal, sendo usado como sinônimo para o câncer bucal. Estes desafios envolvem o manejo desta forma de neoplasia maligna, mas principalmente, seu diagnóstico precoce a fim de minimizar sequelas e a mortalidade. Para que isto seja alcançado existem diversos métodos de detecção de alterações precoces a nível celular bem como alterações fenotípicas a nível clínico. Esse trabalho tem o objetivo de

desenvolver uma ferramenta computacional baseada na Inteligência Artificial para ser utilizada em Smartphones, ferramenta essa que possibilita tirar fotos da cavidade oral de pacientes, com o auxílio do telefone celular e a partir disso envia-las a um sistema que poderá indicar alguma anormalidade.

A pesquisa e o desenvolvimento do aplicativo serão realizados em duas etapas. Na etapa 1 será feito o levantamento de dados fotográficos (300 fotos de cada lesão) da cavidade bucal dos pacientes atendidos nas faculdades de odontologia da UFRGS, PUC-RS e UFPEL. Na etapa 2 será desenvolvido o aplicativo no Instituto de Informática da UFRGS, para determinar se a imagem capturada do paciente é de tecido normal ou alterado, dando a devida classificação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Página 01 de

- Desenvolver um aplicativo capaz de auxiliar o cirurgião-dentista no diagnóstico clínico das leucoplasias e Carcinomas espinocelulares.

Objetivos Específicos:

- Definir, a partir do aplicativo, se a lesão fotografada representa uma leucoplasia ou Carcinoma Espinocelular.
- Identificar, através do aplicativo, se a mucosa está normal e sem lesão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Há riscos de quebra de sigilo e confidencialidade dos dados, sendo esses minimizados pela forma agrupada de divulgação dos dados e pela codificação dos formulários de coleta de dados.

Benefícios:

Não há benefícios diretos aos pacientes cujas fotografias serão utilizadas.

Porém, os benefícios do aplicativo serão para:

- Auxiliar o cirurgião-dentista no processo de diagnóstico de lesões malignas e benignas.
- Auxiliar no diagnóstico precoce, minimizando os problemas para o paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Através do aplicativo criado será possível tirar foto da cavidade oral e identificar precocemente a presença de das leucoplasias e carcinomas espinocelulares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado o termo de colaboração do Instituto de Informática da UFRGS concordando em participar e colaborar no projeto.

Foi apresentado o termo de colaboração da Faculdade de Odontologia da PUC-RS.

Foi apresentado o termo de colaboração da Faculdade de Odontologia da UFPEL.

Segundo os pesquisadores, como estes pacientes foram atendidos nas clínicas das faculdades de odontologia, e cada faculdade já tem um termo no prontuário permitindo. Além disso, as fotos serão utilizadas exclusivamente para ensinar e treinar o sistema, elas não serão usadas para outros fins. A confidencialidade dos indivíduos será preservada.

O projeto será financiado com recursos dos próprios pesquisadores.

Recomendações:

Seguir orientações dos Comitês de Ética em Pesquisa da UFRGS, da PUC-RS e da UFPEL.

Seguir a resolução 466 de 12 de dezembro de 2012.

Observar: a folha de rosto está sem a assinatura da Instituição de origem. O CEP/IC-FUC solicitou a assinatura do pesquisador na Folha de Rosto com o objetivo de não ocorrer pendência documental.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Folha_Rosto.jpg	14/07/2020 11:18:10	Maria Lucia de Abreu Pinheiro Guedes	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1471209.pdf	12/07/2020 15:16:25		Aceito
Outros	tcufrgs.pdf	12/07/2020 15:15:52	Arthur Pias Salgueiro	Aceito
Outros	tcpucrs.pdf	12/07/2020 15:15:33	Arthur Pias Salgueiro	Aceito
Outros	tcufpel.pdf	12/07/2020 15:15:10	Arthur Pias Salgueiro	Aceito
Outros	tcinformatica.pdf	12/07/2020 15:14:52	Arthur Pias Salgueiro	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclepdf.pdf	12/07/2020 15:12:54	Arthur Salgueiro	Pias	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	12/07/2020 15:12:32	Arthur Salgueiro	Pias	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	12/07/2020 15:07:05	Arthur Salgueiro	Pias	Aceito

Página 03 de

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 22 de Julho de 2020

Assinado por:
Leonardo Martins Pires**(Coordenador(a))**