

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ANA LAURA FERRARES ESPINOSA

USO DE CNN EM CITOPATOLOGIA BUCAL: ACHADOS PRELIMINARES EM
COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU

Porto Alegre

2023

ANA LAURA FERRARES ESPINOSA

USO DE CNN EM CITOPATOLOGIA BUCAL: ACHADOS PRELIMINARES EM
COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Pantelis Varvaki Rados

Porto Alegre

2023

Dados de catalogação-na-publicação:

Espinosa, Ana Laura Ferrares
Uso de CNN em citopatologia bucal: achados
preliminares em coloração de Papanicolaou / Ana Laura
Ferrares Espinosa. -- 2023.
30 f.
Orientador: Pantelis Varvaki Rados.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. câncer bucal. 2. desordens bucais potencialmente
malignas. 3. citologia bucal. 4. esfregaço de
Papanicolaou. 5. machine learning. I. Rados, Pantelis
Varvaki, orient. II. Título.

ANA LAURA FERRARES ESPINOSA

USO DE CNN EM CITOPATOLOGIA BUCAL: ACHADOS PRELIMINARES EM
COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgiã-Dentista.

Porto Alegre, 27 de março de 2023.

Prof^a. Dr^a. Márcia Gaiger de Oliveira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Me. Tatiana Wannmacher Lepper
Atitus Educação

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marcia e Clauber, por tudo, desde a dedicação à minha criação ao constante apoio aos meus estudos.

À minha irmã, Isadora, pela parceria e amizade desde sempre.

Ao meu orientador, professor Pantelis, pela oportunidade de trabalhar no Laboratório de Patologia da UFRGS e por todos os ensinamentos.

Aos pós-graduandos, Tatiana, Luara e Igor, pelo trabalho em equipe durante a minha iniciação científica, que agregou muito à minha formação.

Às minhas colegas e amigas, Thaís, Luiza, Pietra, Thalya e Luara, pela companhia nos momentos de estudo e de risadas ao longo da nossa graduação.

RESUMO

Introdução: O monitoramento de pacientes do grupo de risco para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular de boca se mostra importante para a detecção de lesões malignas ou de desordens potencialmente malignas em estágios iniciais, melhorando assim seu prognóstico. A citopatologia de boca apresenta potencial significativo de compor um protocolo de rastreamento de câncer bucal, apesar da avaliação de resultados ser um processo manual trabalhoso. O estudo de inteligência artificial (AI) na área da saúde tem contribuído para a produção de resultados de forma rápida e automatizada. O objetivo deste trabalho foi realizar uma comparação preliminar da avaliação quantitativa do padrão de maturação celular de esfregaços orais feita por avaliadores humanos versus um *software* de *convolutional neural network* (CNN). **Materiais e métodos:** Realizou-se coleta citológica de borda de língua de 40 indivíduos sem lesão bucal clinicamente visível, divididos em grupo controle (n = 20) e grupo de exposição a álcool e tabaco (n = 20). Os 20 primeiros campos de todas as lâminas, coradas pela técnica de Papanicolaou, foram capturados. Dois avaliadores humanos e um *software* de CNN classificaram as células distendidas e não sobrepostas das imagens capturadas de acordo com a avaliação quantitativa de padrão de maturação celular. A concordância entre os resultados da avaliação humana e por CNN foi comparada pelo método estatístico de coeficiente kappa de Cohen. O tempo de trabalho empregado por cada avaliador também foi mensurado. **Resultados:** O kappa de concordância foi considerado substancial ($\kappa > .600$) entre avaliadores humanos. Na comparação entre cada humano e CNN, a concordância variou de mínima a fraca ($.200 < \kappa < .600$) em todos os grupos estudados. O tempo de trabalho do programa automatizado, entretanto, foi 133,3 vezes mais rápido em relação à análise citopatológica manual. **Conclusão:** A concordância entre a avaliação manual e pelo *software* deve ser melhorada, sendo necessário o treinamento do programa com um número maior de imagens anotadas por especialistas, incluindo células suspeitas e malignas. O processo é trabalhoso, porém o uso de AI em citopatologia bucal se mostra promissor em reproduzir a avaliação humana em menor tempo de trabalho.

Palavras-chave: citologia bucal; esfregaço de Papanicolaou; machine learning.

ABSTRACT

Background: The monitoring of patients in the risk group for the development of oral squamous cell carcinoma is important for detecting malignant lesions or potentially malignant disorders in the early stages, thus improving their prognosis. Oral cytopathology has significant potential to compose an oral cancer screening protocol, despite the fact that the evaluation of results is a laborious manual process. The study of artificial intelligence (AI) in healthcare has contributed to the production of results in a fast and automated way. The objective of this study was to compare the quantitative evaluation of the pattern of cell maturation of oral smears performed by human evaluators versus a convolutional neural network (CNN) software. **Materials and methods:** Smears were collected from the mucosa on the border of the tongue of 40 individuals without clinically visible oral lesions, divided into the control group (n = 20) and the exposed to alcohol and tobacco group (n = 20). The first 20 fields of all the Papanicolaou-stained slides were then captured. Two human evaluators and a CNN machine learning software classified the distended and non-overlapping cells of the captured images according to the quantitative assessment of cell maturation pattern. The concordance between the results of the human and the CNN evaluations was compared using the Cohen's kappa coefficient statistical method. The working time employed by each evaluator was also measured. **Results:** The kappa coefficient of agreement was considered substantial ($\kappa > .600$) among human evaluators. Comparing humans and CNN, agreement ranged from fair to moderate ($.200 < \kappa < .600$) in all studied groups. The working time of the automated system, however, was 133,3 times faster, when compared to the manual cytopathological analysis. **Conclusion:** The agreement between human evaluators and the software should be improved, but it requires the training of the system with a larger number of images annotated by specialists that also include suspicious and malignant cells. The process is laborious, but the use of AI in oral cytopathology shows promise in reproducing human evaluation in a shorter amount of time.

Keywords: oral cytology; Papanicolaou smear; machine learning.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	ARTIGO CIENTÍFICO	10
3	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS	22
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	24

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) representa cerca de 94% das lesões malignas da boca. Observa-se maior prevalência de CEC em indivíduos brancos, do sexo masculino, com idades entre 55 e 64 anos, expostos a álcool e tabaco. O câncer bucal é a sexta neoplasia com maior incidência em indivíduos do sexo masculino da Região Sul do Brasil. Os sítios anatômicos mais comuns das lesões são borda de língua e assoalho de boca, seguidos por palato mole, gengiva e mucosa jugal (LING; CHENG; TAO, 2020; INCA, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; DEDIVITIS *et al.*, 2004).

O carcinoma espinocelular de boca tem etiologia multifatorial, incluindo fatores ambientais. Dentre os hábitos relacionados ao desenvolvimento de CEC bucal, estão a exposição solar e o consumo de álcool e tabaco. O etilismo e o tabagismo representam importantes fatores de risco para câncer bucal, principalmente quando associados (SOARES; BASTOS NETO; SANTOS, 2019).

Lesões bucais com diagnóstico clínico de leucoplasia e eritroplasia podem preceder o CEC. Estas condições estão incluídas em um grupo maior de distúrbios de boca potencialmente malignos (DBPM), entretanto são consideradas as mais relevantes devido a sua maior prevalência (REIBEL *et al.*, 2017). Alterações a nível celular caracterizam tais distúrbios, predispondo o tecido bucal à malignização, sobretudo quando se observa a presença de displasia epitelial (OMAR, 2015).

A taxa de mortalidade do CEC é alta, com sobrevida média de 55% após 5 anos de sua detecção. O diagnóstico precoce, em estágios menos avançados da doença, pode contribuir para um melhor prognóstico (LEMOS JUNIOR *et al.*, 2013). A técnica padrão-ouro para o diagnóstico de CEC e de DBPM é feita por meio da associação entre exame clínico, biópsia e exame histopatológico (FONTES *et al.*, 2013).

A citopatologia bucal é um método não invasivo capaz de detectar alterações a nível celular antes do desenvolvimento de lesões clinicamente visíveis, por meio de exame microscópico de células esfoliadas. Esfregaços citopatológicos podem ser corados por diferentes técnicas, como a de Papanicolaou ou a de AgNOR. A técnica de Papanicolaou permite a realização de avaliações celulares qualitativas e quantitativas. A avaliação qualitativa observa as características morfológicas das

células coletadas, enquanto a quantitativa pode analisar a citomorfometria ou o padrão de maturação celular (SILVA; RADOS, 1997).

A técnica-padrão de avaliação do padrão de maturação celular em indivíduos sem lesões bucais clínicas, fumantes ou não, consiste na contagem das 100 primeiras células esfoliadas (GEDOZ *et al.*, 2009). Diferentes sítios anatômicos apresentam diferentes padrões de células bucais descamadas. Existe o predomínio de células superficiais com núcleo na região de borda de língua, enquanto em assoalho de boca a predominância é de células intermediárias (KAPCZINSKI, 1997).

A ação de agentes externos também influencia o padrão de maturação celular da mucosa bucal. Indivíduos expostos ao álcool e ao fumo apresentam velocidade aumentada de renovação celular e maior ceratinização, logo há o predomínio de células anucleadas (escamas) e intermediárias, em relação aos demais tipos celulares. Este padrão resulta do efeito sinérgico do álcool e tabaco (BURZLAFF *et al.*, 2007; SILVA; RADOS, 1997).

O exame citopatológico, embora barato e pouco invasivo, é uma técnica não utilizada para o diagnóstico de lesões de boca. Variações na técnica e coleta insuficiente de material tornam alta a ocorrência de falsos negativos, logo o método é mais comumente utilizado para a seleção de áreas de biópsia em lesões extensas (SHAILA; SHETTY; PAI, 2016). Análises citopatológicas de esfregaços celulares de indivíduos do grupo de risco também são uma alternativa em estudo para o rastreamento do câncer bucal (LEPPER, 2018).

As avaliações do padrão de maturação celular e da citomorfometria são técnicas que apresentam grande potencial de compor um possível protocolo de rastreamento de carcinoma espinocelular de boca (LEPPER, 2018). A análise citopatológica, entretanto, pode consumir mais tempo de trabalho, quando comparada à análise histopatológica, devido à alta dispersão celular nas lâminas de esfregaços coletados e a presença de artefatos. Neste contexto, se faz importante o desenvolvimento de tecnologias que auxiliem neste processo (THAKUR *et al.*, 2022).

O estudo sobre inteligência artificial (AI) no diagnóstico e no rastreamento de câncer de boca ainda é recente. O uso de *machine learning* em AI apresenta importante perspectiva de contribuição para o manejo de lesões malignas de cavidade bucal, desde sua detecção precoce até a predição de seu prognóstico (ALABI *et al.*, 2021; MAHMOOD *et al.*, 2020). Apesar das evidências limitadas, o método de aprendizado profundo convolutional neural network (CNN) possui maior

acurácia no diagnóstico de lesões iniciais, quando comparado ao método supervisionado, o qual utiliza conjunto de dados rotulados (AL-RAWI et al., 2022).

O modelo de CNN, ou rede neural convolucional, tem sido estudado devido a sua capacidade de classificar imagens da área da saúde. Tal técnica pode ser empregada, especificamente, na avaliação e classificação de imagens de citologia esfoliativa de cavidade bucal. A técnica de CNN, quando aplicada com o auxílio de algoritmos específicos, pode ter um papel importante no rastreamento e diagnóstico de alterações celulares iniciais de boca (SUKEGAWA et al., 2022).

A avaliação do padrão de maturação celular, em citopatologia de boca, é usualmente feita de forma manual, por avaliadores humanos. A pesquisa “Modelo multifatorial e desenvolvimento de ferramenta computadorizada para o monitoramento de lesões potencialmente malignas orais”, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, busca desenvolver um programa para a análise citopatológica de forma computadorizada, por meio de *machine learning*. O *software*, ainda em treinamento, visa reproduzir a avaliação humana em menor tempo de trabalho.

O objetivo do presente estudo foi comparar o nível de concordância da análise humana e por CNN do padrão de maturação celular de esfregaços celulares bucais corados pela técnica de Papanicolau, bem como mensurar o tempo de trabalho empregado em cada técnica. A amostra incluiu coleta de células esfoliadas de borda de língua de indivíduos do sexo feminino e masculino, sem lesão clinicamente visível, expostos ou não a álcool e tabaco.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), com parecer número 4.678.356, sob CAAE 39212420.9.0000.5347 (Anexo A).

2 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo científico está formatado nas normas do periódico *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Qualis CAPES A2.



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Artigo

Uso de CNN em citopatologia bucal: avaliação do padrão de maturação celular em coloração de Papanicolaou por aprendizado de máquina

Ana Laura Ferrares Espinosa ¹, _____ e Pantelis Varvaki Rados ^{1,*}

¹ Departamento de Odontologia Conservadora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2492, 90.035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

* Correspondência: pantelis@ufrgs.br

Abstract: Cytopathology represents an important step in the development of a screening protocol for oral squamous cell carcinoma. Artificial intelligence (AI) has been widely studied in healthcare for its ability to generate automated results. The objective of this study was to compare the quantitative assessment of the cell maturation pattern of oral smears made by human evaluators versus a convolutional neural network (CNN) software. Forty individuals without clinically visible oral lesions had smears collected from the border of the tongue. The first 20 fields of each Papanicolaou-stained slide were captured. Two human evaluators and a CNN software assessed the maturation pattern of the cells observed in the images. The agreement obtained by the different methods was compared using Cohen's kappa coefficient. Human raters reached an adequate level of agreement ($\kappa > .600$), however the CNN versus human concordance should be improved by training the software with a larger number of annotated images. The training process is laborious, but the use of AI in oral cytopathology shows promise in reproducing human evaluation in a shorter amount of time.

Keywords: oral cytology; Papanicolaou smear; machine learning.

1. Introdução

O carcinoma espinocelular (CEC) representa cerca de 94% das neoplasias malignas de cavidade bucal [1,2]. Dentre os fatores de

risco, estão a exposição a álcool e tabaco [3,4]. A taxa de mortalidade do CEC é alta, com sobrevida média de 55% após 5 anos de sua detecção, e o melhor prognóstico depende de um diagnóstico precoce da doença [5].

Desordens de boca potencialmente malignas (DBPM), como a leucoplasia e a eritroplasia, podem preceder o CEC. Tais desordens predisõem o tecido oral à transformação maligna devido a alterações a nível celular, principalmente na presença de displasia epitelial [6].

A técnica padrão-ouro para o diagnóstico de CEC e de DBPM é feita por meio da associação entre exame clínico, biópsia e exame histopatológico [7]. A citopatologia bucal, entretanto, tem sido estudada como forma de compor um protocolo de rastreamento de CEC de boca, devido à sua capacidade de detecção de alterações celulares a nível microscópico antes do desenvolvimento de lesões clinicamente visíveis [8,9].

Amostras citopatológicas podem ser coradas pela técnica de Papanicolaou, que permite a realização de avaliações celulares qualitativas e quantitativas. A avaliação qualitativa analisa características morfológicas celulares, enquanto a quantitativa pode analisar a citomorfometria ou o padrão de maturação celular [8].

O método Bethesda modificado por Alsarraf é um sistema proposto recentemente na literatura para a análise qualitativa em citologia esfoliativa. Esfregaços celulares, inclusive quando apresentam aglomerados de células, são classificados de acordo com características como: proporção núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear, pleomorfismo nuclear, multinucleação celular e alterações displásicas [10].

A análise quantitativa do padrão de maturação celular consiste na contagem das 100 primeiras células esfoliadas e sua classificação de acordo com o estrato epitelial ao qual pertencem. Os tipos celulares podem ser: escama, célula superficial com núcleo, célula intermediária, célula binucleada, célula parabasal, célula suspeita ou célula maligna [11,12].

O exame citopatológico é uma técnica não invasiva e barata, entretanto, a análise de resultados pode consumir mais tempo de trabalho, quando comparada à análise histopatológica. Isso se deve à alta dispersão celular nas lâminas de esfregaços coletados e a presença de artefatos. Neste contexto, o desenvolvimento de tecnologias que otimizem o processo se faz importante [13,14].

O estudo sobre inteligência artificial (AI) em citopatologia de boca ainda é recente. O aprendizado de máquina apresenta importantes perspectivas de contribuição para o manejo de lesões malignas de cavidade bucal, desde sua detecção precoce até a predição de seu prognóstico [15,16].

O método de machine learning de convolutional neural network (CNN) tem sido estudado devido a sua capacidade de classificar imagens da área da saúde, podendo ser empregado na

leitura e avaliação de material citopatológico [17,14]. Apesar das evidências limitadas relacionadas à eficácia de diagnóstico, tal técnica pode contribuir com o rastreamento de lesões malignas de boca, apresentando maior acurácia do que o método supervisionado [18,17,14].

O objetivo do presente estudo foi comparar a análise do padrão de maturação celular de esfregaços celulares bucais corados pela técnica de Papanicolau, em relação ao nível de concordância, realizada por avaliadores humanos e por um software em desenvolvimento que utiliza a tecnologia de CNN. O tempo de trabalho de cada método também foi mensurado.

2. Materiais e Métodos

2.1. Seleção de Amostra

A amostra foi composta por 40 indivíduos adultos, do sexo feminino e masculino, com idade superior a 18 anos, em atendimento nas disciplinas de Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FO-UFRGS), em Porto Alegre. A participação foi voluntária.

Realizou-se uma entrevista dialogada com cada participante, conforme a Ficha de Exame Clínico, para o registro de dados pessoais e de hábitos do indivíduo. Cada participante recebeu um código de identificação a fim de se manter o sigilo de dados.

Após, realizou-se o exame físico extra e intraoral do indivíduo. A avaliação clínica foi feita na cadeira odontológica, sob iluminação do refletor, com o auxílio de espátula de madeira e gaze. Conforme os dados obtidos, os indivíduos foram divididos em 2 grupos:

1. Grupo controle (GC), composto por indivíduos sem lesões clinicamente visíveis em mucosa bucal e não expostos a álcool e tabaco (n = 20);
2. Grupo de exposição a álcool e tabaco (GE), composto por indivíduos sem lesões clinicamente visíveis em mucosa bucal e expostos a álcool e tabaco (n = 20).

2.2. Coleta Citopatológica

Coletou-se amostra de células da região de borda direita de língua, com o auxílio de um cytobrush, de cada indivíduo. O material coletado foi transferido a uma lâmina de vidro, que foi armazenada sob refrigeração em um recipiente com álcool absoluto. O processamento das lâminas obtidas ocorreu por meio da técnica de coloração de Papanicolaou.

2.3. Análise Citopatológica Quantitativa

As 40 lâminas obtidas foram observadas em microscópio, da esquerda para a direita, de cima para baixo e no aumento de 400x. Fez-se a captura dos 20 primeiros campos com pelo menos uma

célula de cada lâmina, por meio do software “Capture V2.3”, o que resultou em 800 arquivos de imagem em escala de 20.000 µm.

Dois indivíduos, um avaliador iniciante (1) e um avaliador experiente (2), realizaram separadamente a avaliação quantitativa do padrão de maturação de todas as células distendidas e não sobrepostas observadas nas imagens capturadas. Previamente, os dois avaliadores haviam passado por uma calibração, em que se obteve concordância de 91% entre os resultados da análise citopatológica realizada por eles.

Submeteu-se o mesmo conjunto de imagens a um software, que gerou a avaliação quantitativa do padrão de maturação celular de forma automática. O programa utilizado faz parte de um projeto-piloto ainda em desenvolvimento que utiliza a tecnologia de AI CNN para classificar imagens, de acordo com um treinamento prévio realizado por humanos.

Os possíveis tipos de classificação celular foram: escama, célula superficial com núcleo, célula intermediária, célula binucleada, célula parabasal ou suspeita e aglomerado celular. Fez-se também uma avaliação agrupada, em que células superficiais com núcleo e intermediárias foram classificadas como células nucleadas normais, e células parabasais, binucleadas e suspeitas foram classificadas como suspeitas.

2.4. Comparação de Dados

Os resultados da análise citopatológica realizada pelos avaliadores humanos e pelo método de CNN foram tabulados em planilha Microsoft® Excel. Realizou-se a comparação entre os dados obtidos através do método estatístico de coeficiente kappa de Cohen no software SPSS®, a fim de se observar a concordância entre os dois avaliadores humanos, bem como entre cada avaliador versus a tecnologia de CNN, considerando os tipos celulares indicados por cada um deles.

Mensurou-se, ainda, o tempo de trabalho empregado por cada avaliador humano e pelo método automatizado de CNN para análise citopatológica das imagens de esfregaços celulares coletadas no estudo.

3. Resultados

O software de CNN, como resultado da análise citopatológica dos esfregaços bucais, gerou imagens dos campos celulares rotulados de acordo com a maturação celular (Figura 1). O padrão de cada tipo de células foi representado por uma cor diferente, conforme legenda (Figura 2).

O sistema foi capaz de delimitar e identificar corretamente um número mais expressivo de células superficiais com núcleo, intermediárias e escamas. Em casos de células parabasais, suspeitas e binucleadas, percebeu-se maior dificuldade do programa em reconhecer os limites estruturais de cada célula, bem como sua correta classificação.

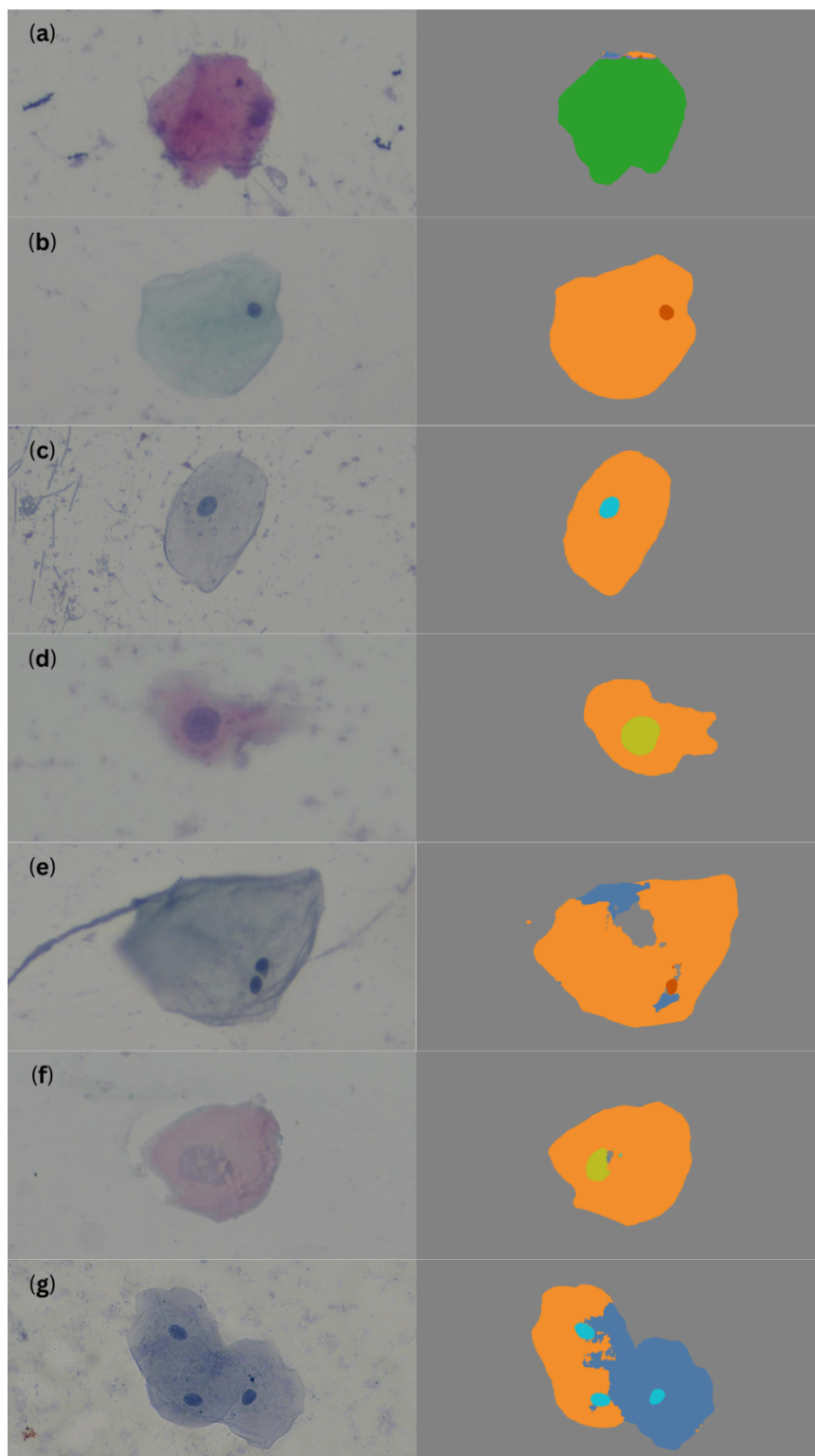


Figura 1. À esquerda, imagem fornecida ao software (coloração de Papanicolaou, aumento microscópico de 400x) e, à direita, resultado da avaliação automatizada do padrão de maturação celular: (a) Escama; (b) Célula superficial com núcleo; (c) Célula intermediária; (d) Célula parabasal; (e) Célula binucleada; (f) Célula suspeita; (g) Aglomerado celular.

	Background		Célula superficial com núcleo
	Citoplasma		Célula intermediária
	Aglomerado celular		Célula binucleada
	Escama		Célula suspeita ou parabasal

Figura 2. Legenda da avaliação de padrão de maturação celular realizada pelo software de CNN.

O coeficiente kappa de Cohen de concordância obtido entre avaliadores humanos foi considerado substancial, com resultado superior a .600, tanto no GC como no GE, conforme a Tabela 1 e a Figura 3. A comparação entre cada avaliador humano e o método de CNN obteve concordância de mínima a fraca, ficando na escala entre .200 e .600 [19].

Tabela 1. Resultado do coeficiente kappa de Cohen de concordância entre avaliadores e CNN, da análise citopatológica por grupos, com tipos celulares não agrupados.

	Coeficiente kappa de Cohen	
	GC	GE
avaliador 1 x avaliador 2	.661	.635
avaliador 1 x CNN	.384	.473
avaliador 2 x CNN	.288	.279

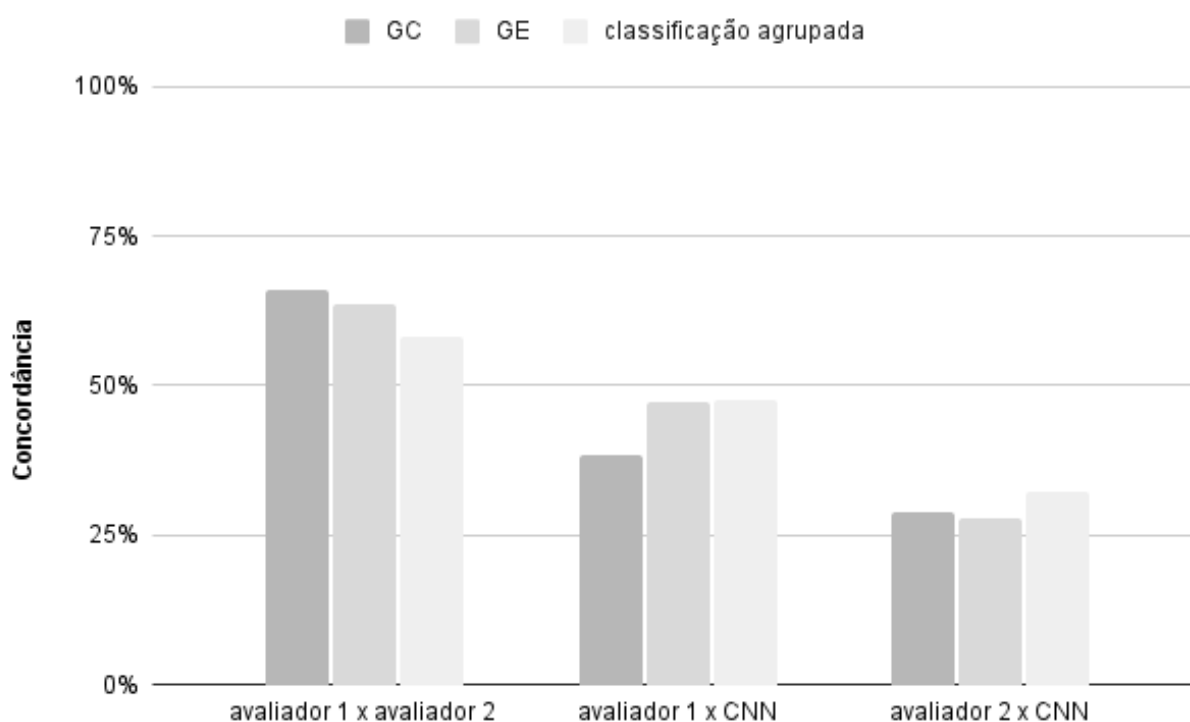


Figura 3. Gráfico de concordância entre avaliadores e CNN em relação à avaliação do padrão de maturação celular das amostras.

Quando a análise citopatológica levou em conta a classificação agrupada dos tipos celulares (células superficiais com núcleo e intermediárias consideradas “célula nucleada normal”), a concordância entre avaliadores humanos diminuiu para .582, conforme a Tabela 2 e a Figura 3. Já a concordância entre cada avaliador e o software de CNN aumentou, mesmo ainda estando no intervalo de moderada a fraca [19]. Este resultado considerou a avaliação de todas as amostras, independentemente se do GC ou GE.

Tabela 2. Resultado do coeficiente kappa de Cohen de concordância entre avaliadores e CNN da análise citopatológica de todas as amostras, com tipos celulares agrupados.

	Coeficiente kappa de Cohen
	classificação agrupada
avaliador 1 x avaliador 2	.582
avaliador 1 x CNN	.476
avaliador 2 x CNN	.321

Em relação ao tempo de trabalho, enquanto cada avaliador humano levou, em média, 20 minutos para analisar 20 imagens de campos celulares, o software de CNN fez a leitura e classificação do padrão de maturação das células das 800 imagens obtidas no estudo em 6 minutos. O tempo de trabalho foi 133,3 vezes mais rápido.

4. Discussão

A mucosa bucal é um tecido que apresenta contínua descamação, com padrão de maturação celular específico de acordo com o sítio anatômico onde está localizado. Qualquer alteração nesse padrão pode representar um indicativo importante de alteração do comportamento celular [12,8].

A avaliação do padrão de maturação celular permite a quantificação de cada tipo de célula observado em lâminas de esfregaços bucais (escama, superficial com núcleo, intermediária, parabasal, suspeita e maligna). Este processo é, entretanto, trabalhoso e longo, devido às características do exame citopatológico [11,12,14].

Neste estudo, as análises humanas apresentaram discrepância na diferenciação de células superficiais com núcleo e células intermediárias, principalmente no que diz respeito ao grau de condensação de cromatina e do volume nuclear em cada célula analisada (Figura 1). A análise dos padrões celulares realizada pelo sistema de CNN está em um estágio que se pode considerar razoável, mas ainda incipiente para uso rotineiro, tendo em vista os resultados obtidos (Tabela 1 e Tabela 2).

A avaliação quantitativa da citomorfometria de esfregaços bucais corados pela técnica de Papanicolaou também pode ser beneficiada com o uso do software automatizado em elaboração, contribuindo para o entendimento do processo de carcinogênese [9].

A estimativa da relação núcleo/citoplasma (n/c) é calculada, atualmente, de forma manual, por avaliadores humanos [9]. A mensuração por CNN seria capaz de entregar automaticamente a relação n/c por meio da contagem de pixels, com ou sem conversão em micrômetros, devido à segmentação que o sistema realiza para a definição do padrão de maturação celular.

Com a identificação dos limites de núcleo e citoplasma no software, será possível extrair esses dados de forma imediata, considerando também os aglomerados celulares, como no sistema de Alsarraf [10]. Assim, tanto a análise qualitativa e quantitativa de exames citopatológicos poderiam ser realizados pelo software.

A concordância entre avaliadores humanos e CNN ainda se encontra em estágio limitado para uso clínico. O programa foi capaz de classificar tipos celulares com o qual já foi adequadamente treinado. Vislumbramos um panorama positivo para estas análises, desde que o sistema seja capaz de reconhecer as demais células existentes em coletas citopatológicas.

A inclusão de maior número de imagens anotadas por especialistas pode ser uma maneira de aumentar o reconhecimento da variabilidade celular [14]. Células binucleadas, suspeitas e malignas poderiam ser bem identificadas após o treinamento do sistema com imagens de esfregaços coletados de lesões de DBPM e CEC.

Como tentativa de aprimorar a análise citopatológica, também buscamos agrupar a classificação de células nucleadas descamadas de estratos superficiais como um tipo celular único. Células superficiais com núcleo e células intermediárias seriam consideradas “células nucleadas normais”. Os resultados que obtivemos, entretanto, indicaram que esta possibilidade necessita uma avaliação mais aprofundada para ser implementada.

O uso do software de CNN teve um tempo de análise de 6 minutos, considerando as 800 imagens utilizadas no estudo, enquanto avaliadores humanos levaram 1 minuto por imagem. Tal resultado sugere um importante potencial uso rotineiro de AI em citopatologia de boca. Este é, com base na pesquisa de literatura que realizamos, uma abordagem pioneira em citopatologia bucal.

O processo de treinamento do sistema de rede neural convolucional é demorado e exige a interação de especialistas da área de citopatologia bucal, informática e também de bioestatística sendo, portanto, complexo e trabalhoso [14]. Ele pode contribuir, porém, para a produção de um sistema bastante eficiente para rastreamento de DBPM e CEC em pacientes do grupo de risco.

Estas análises citopatológicas automatizadas podem, com o tempo e com reprodutibilidade progressivamente mais adequada, contribuir para a inversão da realidade atual de diagnósticos tardios de CEC [5]. Até o momento, a técnica padrão-ouro para diagnóstico de pacientes com lesões bucais continua sendo um detalhado exame clínico realizado por profissionais de saúde bem treinados, seguido da biópsia e exame histopatológico [7,9].

Sugere-se, por fim, a realização de estudos longitudinais do software em desenvolvimento, com maior treinamento e grupo amostral, a fim de melhorar a sua concordância com avaliadores humanos, bem como analisar o seu uso no acompanhamento a longo prazo de pacientes do grupo de risco de DBPM e CEC.

5. Conclusões

A concordância entre avaliador humano iniciante e experiente mostrou um grau de concordância satisfatório, com tempo de análise citopatológica semelhante de 1 minuto por imagem, em média. O desempenho do sistema de CNN empregado apresentou resultados menos satisfatórios, tendo em vista o seu treinamento ainda limitado, porém o tempo de trabalho do método automatizado se mostra promissor.

Financiamento: O estudo foi parte integrante do projeto de pesquisa intitulado “Modelo multifatorial e desenvolvimento de ferramenta computadorizada para o monitoramento de lesões potencialmente malignas orais”, parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), por meio da Chamada PPSUS N.º 08/2020.

Declaração do Conselho de Revisão Institucional: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), com parecer número 4.678.356, sob CAAE 39212420.9.0000.5347 e com data de aprovação em 28 de abril de 2021.

Declaração de Consentimento Informado: O consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos envolvidos no estudo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse. Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo; na coleta, análise ou interpretação de dados; na redação do manuscrito; ou na decisão de publicar os resultados.

Referências

1. Ling, Z.; Cheng, B.; Tao, X. Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities. *Int. J. Cancer* **2020**, *148*, 1548–1561, doi:10.1002/ijc.33352.
2. Dedivitis, R.A.; França, C.M.; Mafra, A.C.B.; Guimarães, F.T.; Guimarães, A.V. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* **2004**, *70*, 35–40, doi:10.1590/S0034-72992004000100006.
3. Soares, E.C.; Bastos Neto, B.C.; Santos, L.P.de S. Estudo epidemiológico do câncer bucal no Brasil. *Arq. Méd. Hosp. Fac. Ciênc. Méd. St. Casa São Paulo* **2019**, *64*, 192–198.
4. Neville, B.W.; Damm, D.D.; Allen, C.M.; Chi, A.C. *Patologia Oral e Maxilofacial*, 4th ed.; Elsevier: Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2016; pp. 331–421, ISBN 978-85-3526-564-4.
5. Lemos Junior, C.A.; Alves, F.de A.; Torres-Pereira, C.C.; Biazevic, M.G.H.; Pinto Júnior, D.dos S.; Nunes, F.D. Câncer de boca baseado em evidências científicas. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* **2013**, *67*, 178–186.
6. Omar, E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma—a systematic review. *Head Face Med.* **2015**, *11*, 1–27, doi:10.1186/s13005-015-0063-z.
7. Fontes, K.B.F.C.; Cunha, K.S.; Rodrigues, F.R.; Silva, L.E.; Dias, E.P. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Braz. Oral Res.* **2013**, *27*, 122–127, doi:10.1590/s1806-83242013000100018.
8. Silva, M.C.A.; Rados, P.V. Citopatologia: um recurso auxiliar na prevenção do câncer bucal em paciente do sexo masculino. *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre* **1997**, *38*, 3–10.
9. Lepper, T.W. Métodos de Rastreamento na Prevenção do Câncer Bucal. M.Sc. dissertation, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.
10. Alsarraf, A.; Kujan, O.; Farah, C.S. Liquid-based oral brush cytology in the diagnosis of oral leukoplakia using a modified Bethesda Cytology system. *J. Oral Pathol. Med.* **2018**, *47*, 887–894, doi:https://doi.org/10.1111/jop.12759.
11. Gedoz, L.; Bohrer, P.L.; Paiva, R.L.; Burzlaff, J.B.; Rösing, C.K.; Sant'Ana Filho, M.; Rados, P.V. Validation of cytopathology as a technique for analysis of epithelial cell maturation in oral mucosa of smokers and nonsmokers. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* **2009**, *31*, 96–100.
12. Kapczinski, M.P. Estudo das células epiteliais em mucosa bucal clinicamente normal de mulheres através do uso da citologia esfoliativa. M.Sc. dissertation, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
13. Shaila, M.; Shetty, P.; Pai, P. A new approach to exfoliative cytology: A comparative cytomorphometric study. *Indian J. Cancer* **2016**, *53*, 193–198, doi:10.4103/0019-509X.180830.
14. Thakur, N.; Alam, M.R.; Abdul-Ghafar, J.; Chong, Y. Recent Application of Artificial Intelligence in Non-Gynecological Cancer Cytopathology: A Systematic Review. *Cancers* **2022**, *14*, 1–23, doi:10.3390/cancers14143529.
15. Alabi, R.O.; Youssef, O.; Pirinen, M.; Elmusrati, M.; Mäkitie, A. A.; Leivo, I.; Almagush, A. Machine learning in oral squamous cell carcinoma: Current status, clinical concerns and prospects for future—A systematic review. *Artif. Intell. Med.* **2021**, *115*, 1–14, doi:10.1016/j.artmed.2021.102060.

16. Mahmood, H.; Shaban, M.; Indave, B.I.; Santos-Silva, A.R.; Rajpoot, N.; Khurram, S.A. Use of artificial intelligence in diagnosis of head and neck precancerous and cancerous lesions: A systematic review. *Oral Oncol.* **2020**, *110*, 1–9, doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104885.
17. Sukegawa, S.; Tanaka, F.; Nakano, K.; Hara, T.; Yoshii, K.; Yamashita, K.; Ono, S.; Takabatake, K.; Kawai, H.; Nagatsuka, H.; Furuki, Y. Effective deep learning for oral exfoliative cytology classification. *Sci. Rep.* **2022**, *1*, 1–10, doi:10.1038/s41598-022-17602-4.
18. Al-Rawi, N.; Sultan, A.; Rajai, B.; Shuaeeb, H.; Alnajjar, M.; Alketbi, M.; Mohammad, Y.; Shetty, S.R.; Mashrah, M.A. The Effectiveness of Artificial Intelligence in Detection of Oral Cancer. *Int. Dent. J.* **2022**, *72*, 436–447, doi:10.1016/j.identj.2022.03.001.
19. McHugh, M.L. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. Med.* **2012**, *22*, 276–282.

3 CONCLUSÃO

O uso de AI em citopatologia bucal, embora recente, se mostra promissor. O desenvolvimento de um programa capaz de classificar tipos celulares bucais, de acordo com o seu padrão de maturação, está em andamento por meio do método de CNN. Para seu aperfeiçoamento, é necessário fornecer um maior banco de imagens anotadas por especialistas, a fim de o sistema conseguir reproduzir a avaliação humana com maior concordância.

Imagens de esfregaços celulares coletados de lesões bucais malignas e de DBPM podem contribuir para que o programa seja capaz de classificar células suspeitas e malignas, o que ainda não é feito de forma eficiente. Quanto mais exemplos anotados forem fornecidos ao *software*, melhor será sua capacidade de atuação. Como limitação, entretanto, tem-se que o processo de anotação de imagens de lâminas citopatológicas para treinamento é trabalhoso, porém ele gera a criação de um banco de dados permanente de grande importância para o avanço da inteligência artificial em citopatologia de boca.

Mesmo com o banco de imagens limitado, sabe-se que o programa foi capaz de realizar a avaliação do padrão de maturação celular em um tempo inferior aos avaliadores humanos. Ademais, o *software* será capaz de gerar dados automatizados de citomorfometria, devido à leitura do número de *pixels* das células analisadas, uma vantagem do uso de AI em citopatologia de boca. Apesar de não fazer diagnóstico, com essas características o programa poderá contribuir para o rastreamento de CEC bucal e DBPM.

Sugere-se, por fim, o estudo longitudinal do treinamento do *software* de CNN, a fim de aumentar sua concordância com avaliadores humanos e avaliar a sua aplicabilidade no acompanhamento a longo prazo de pacientes do grupo de risco para o desenvolvimento de câncer bucal e desordens com potencial de malignização.

REFERÊNCIAS

- ALABI, R. O. *et al.* Machine learning in oral squamous cell carcinoma: Current status, clinical concerns and prospects for future-A systematic review. **Artif. Intell. Med.**, Amsterdam, v. 115, p. 1-14, May 2021.
- AL-RAWI, N. *et al.* The Effectiveness of Artificial Intelligence in Detection of Oral Cancer. **Int. Dent. J.**, London, v. 72, n. 4, p. 436-447, Aug. 2022.
- BURZLAFF, J. B. *et al.* Exposure to alcohol or tobacco affects the pattern of maturation in oral mucosal cells: a cytohistological study. **Cytopathology**, Oxford, v. 18, n. 6, p. 367-375, Dec. 2007.
- DEDIVITIS, R. A. *et al.* Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 70, n. 1, p. 35-40, jan./fev. 2004.
- FONTES, K. B. F. C. *et al.* Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 122-127, Mar./Apr. 2013.
- GEDOZ, L. *et al.* Validation of cytopathology as a technique for analysis of epithelial cell maturation in oral mucosa of smokers and nonsmokers. **Anal. Quant. Cytol. Histol.**, St. Louis, v. 31, n. 2, p. 96-100, Apr. 2009.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- JAIRAJPURI, Z. S. *et al.* Toward early diagnosis of oral cancer: Diagnostic utility of cytomorphological features, a pilot study. **Natl. J. Maxillofac. Surg.**, Lucknow, v. 10, n. 1, p. 20-26, Jan./June 2019.
- KAPCZINSKI, M. P. **Estudo das células epiteliais em mucosa bucal clinicamente normal de mulheres através do uso da citologia esfoliativa.** 1997. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
- LEMOS JUNIOR, C. A. *et al.* Câncer de boca baseado em evidências científicas. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v. 67, n. 3, p. 178-186, jul. 2013.
- LEPPER, T. W. **Métodos de Rastreamento na Prevenção do Câncer Bucal.** 2018. 65f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.
- LING, Z.; CHENG, B.; TAO, X. Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities. **Int. J. Cancer**, New York, v. 148, n. 7, p. 1548-1561, Oct. 2020.

MAHMOOD, H. *et al.* Use of artificial intelligence in diagnosis of head and neck precancerous and cancerous lesions: A systematic review. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 110, p. 1-9, Nov. 2020.

NEVILLE, B. W. *et al.* Patologia epitelial. *In:*_____. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 331-421.

OMAR, E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma--a systematic review. **Head Face Med.**, London, v. 11, n. 6, p. 1-27, Mar. 2015.

REIBEL, J. *et al.* Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. *In:* WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Classification of Head and Neck Tumours**. 4. ed. Lyon: IARC Press, 2017. p. 112-115.

SHAILA, M.; SHETTY, P.; PAI, P. A new approach to exfoliative cytology: A comparative cytomorphometric study. **Indian J. Cancer**, Mumbai, v. 53, n. 1, p. 193-198, Jan./Mar. 2016.

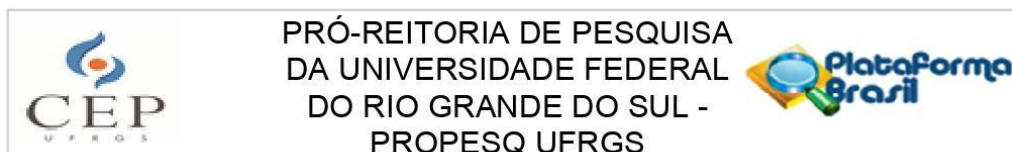
SILVA, M. C. A. e; RADOS, P. V. Citopatologia: um recurso auxiliar na prevenção do câncer bucal em paciente do sexo masculino. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 38, n. 2, p. 3-10, dez. 1997.

SOARES, E. C.; BASTOS NETO, B. C.; SANTOS, L. P. de S. Estudo epidemiológico do câncer bucal no Brasil. **Arq. Méd. Hosp. Fac. Ciênc. Méd. St. Casa São Paulo**, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 192-198, set./dez. 2019.

SUKEGAWA, S. *et al.* Effective deep learning for oral exfoliative cytology classification. **Sci. Rep.**, [S. I.], v. 12, n. 1, p. 1-10, Aug. 2022.

THAKUR, N. *et al.* Recent Application of Artificial Intelligence in Non-Gynecological Cancer Cytopathology: A Systematic Review. **Cancers**, [S. I.], v. 14, n. 3529, p. 1-23, July 2022.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Modelo multifatorial e desenvolvimento de ferramenta computadorizada para o monitoramento de lesões potencialmente malignas orais

Pesquisador: Pantelis Varvaki Rados

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39212420.9.0000.5347

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.678.356

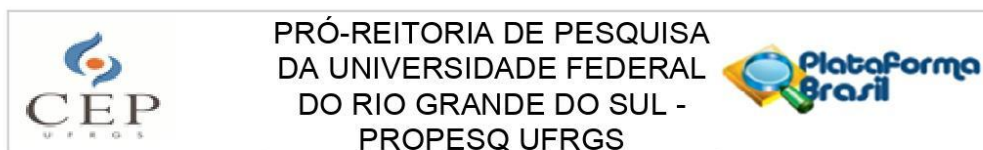
Apresentação do Projeto:

O projeto tem relação com métodos alternativos para o diagnóstico do câncer de boca (carcinoma espinocelular), doença que representa um grande desafio para todos os profissionais da área de saúde. Estes desafios envolvem o manejo desta forma de neoplasia maligna, mas principalmente, seu diagnóstico precoce a fim de minimizar morbidade e a mortalidade desses pacientes. O monitoramento das lesões que o precedem, as chamadas lesões potencialmente malignas, como as leucoplasias e eritroplasias, tem papel fundamental para o diagnóstico precoce do câncer oral. Para que isto seja alcançado existem diversos métodos de detecção de

alterações precoces a nível celular bem como alterações fenotípicas a nível clínico. Este trabalho é continuação do projeto Métodos de rastreamento na prevenção do câncer bucal contemplado pelo PPSUS em 2018.

A amostra do estudo será composta por pacientes adultos com e sem lesões, expostos ou não-expostos ao tabaco e a bebidas alcoólicas atendidos na Faculdade de Odontologia da UFRGS e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, totalizando 100 participantes. A amostra será por conveniência, tendo em vista a demanda espontânea dos serviços de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da UFRGS e do Ambulatório 8 de Estomatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A participação envolve responder a um questionário sobre hábitos de exposição e se

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 4.678.356

submeter a coleta de raspados da mucosa bucal para permitir a análise citopatológica a partir de técnicas de coloração que evidenciam o comportamento celular. Ao longo do seu monitoramento, essas coletas serão repetidas. Como ao longo do tempo alguns indivíduos sofrerão transformação em câncer bucal, os pesquisadores se propõem a identificar retrospectivamente, alterações celulares para estimar a transformação maligna. Numa fase subsequente do estudo, a proposta é associar um instrumento interativo automatizado (PAPNET) e algoritmos para identificar características que identificam potencial de transformação precocemente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estabelecer o peso relativo dos diferentes parâmetros de risco para a transformação maligna de leucoplasias e eritroplasias bucais com o acompanhamento longitudinal de indivíduos expostos aos fatores de risco.

Objetivos Secundários:

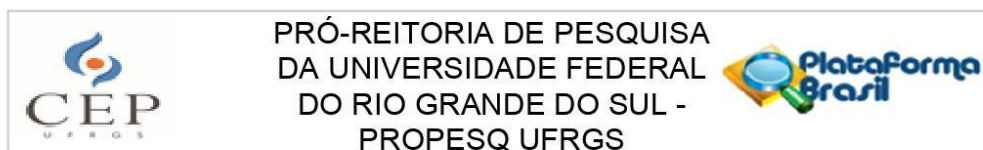
1. Estabelecimento de uma graduação de risco de transformação maligna das lesões leuco/eritroplásicas por meio de uma análise multifatorial - parâmetros clínicos, citopatológicos e histopatológicos;
2. Monitoramento longitudinal de pacientes de risco para o desenvolvimento de neoplasias malignas;
3. Criação de ferramenta computadorizada capaz de auxiliar o cirurgião dentista na indicação de biópsia das lesões potencialmente malignas através do peso de risco pela análise citopatológica das técnicas de AgNOR e Papanicolau.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos para os participantes no presente estudo serão os seguintes:

- a. Sintomatologia leve na região da coleta das células bucais;
- b. Leve coloração na região onde forem aplicado o azul de toluidina.
- c. Sintomatologia e/ou complicações inerentes ao procedimento cirúrgico quando indicado biópsia.
- d. Possível quebra da confidencialidade dos dados e o possível desconforto ao responder o questionário com informações pertinentes, tendo em vista que o tempo médio de entrevista será

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS

Continuação do Parecer: 4.678.356

de 15 minutos.

Benefícios: Os procedimentos incluídos no presente estudo incluem exames clínicos, fotografias, coleta de células bucais e biópsia. Os benefícios para os participantes no presente estudo serão os seguintes:

- a. Diagnóstico clínico odontológico;
- b. Informações sobre higiene, autocuidados bucais e autoexame;
- c. Diagnóstico precoce de possíveis alterações intra-bucais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem descrito e apresenta mérito científico.

Recrutamento dos participantes: Os pesquisadores informam que os pacientes sem lesão serão recrutados a partir dos ambulatórios da Faculdade de Odontologia nas Clínicas Integradas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto, cronograma, instrumento de coleta de dados, parecer da COMPESQ/ODONTO, orçamento, TCLE são apresentados e estão em condições de aprovação. As pendências nesses documentos já haviam sido atendidas em avaliação anterior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pendência da avaliação anterior, que se referia a apresentação do projeto completo com as alterações solicitadas, foi atendida. Favorável à aprovação do projeto.

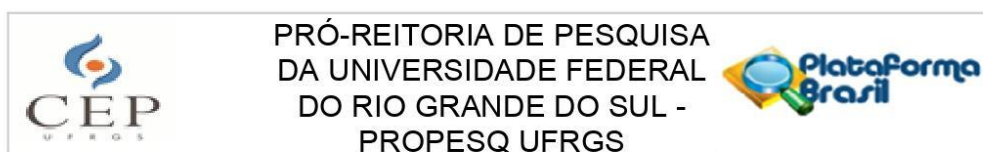
Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1644897.pdf	09/04/2021 19:54:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO2.pdf	09/04/2021 19:53:14	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Outros	CARTAP.docx	28/12/2020 13:41:30	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 4.678.356

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEL.docx	28/12/2020 13:38:22	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	28/12/2020 13:32:16	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Outros	CARTA.pdf	25/11/2020 07:47:57	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	16/11/2020 15:42:06	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Outros	EXAME.pdf	07/10/2020 17:22:58	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Outros	RESUMO.pdf	07/10/2020 17:22:37	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Outros	PROTOCOLOS.pdf	07/10/2020 17:22:19	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Outros	FOUFRGS.pdf	07/10/2020 17:21:45	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	07/10/2020 17:21:27	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/10/2020 17:21:16	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	07/10/2020 17:20:08	TATIANA WANNMACHER LEPPER	Aceito

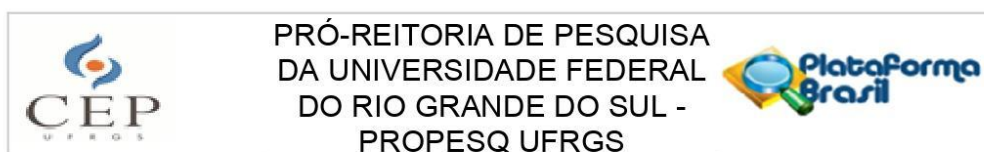
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 4.678.356

PORTO ALEGRE, 28 de Abril de 2021

Assinado por:
Patrícia Daniela Melchiors Angst
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br