



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA**

**TERMOGRAFIA E COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE DE
ALGORITMOS DE *MACHINE LEARN* PARA ANÁLISE PREDITIVA DE
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE QUEILITE ACTÍNICA E CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÁBIO**

INGRID MORGANA FERNANDES GONÇALVES

CAMPINA GRANDE – PB

2020

INGRID MORGANA FERNANDES GONÇALVES

**TERMOGRAFIA E COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE DE
ALGORITMOS DE *MACHINE LEARN* PARA ANÁLISE PREDITIVA DE
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE QUEILITE ACTÍNICA E CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÁBIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Estadual da
Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção
do título de Doutor em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Pollianna Muniz Alves

CAMPINA GRANDE – PB

2020

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G635t Gonçalves, Ingrid Morgana Fernandes.

Termografia e comparação da performance de algoritmos de *machine learn* para análise preditiva de diagnóstico diferencial de queilite actínica e carcinoma de células escamosas de lábio [manuscrito] / Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves. - 2020.

106 p. : il. colorido.

Digitado.

Tese (Doutorado em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2020.

"Orientação : Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves, Departamento de Odontologia - CCBS."

1. Queilite actínica. 2. Câncer de lábio. 3. Termografia. 4. Lesões de lábio. I. Título

21. ed. CDD 616.994 31


INGRID MORGANA FERNANDES GONÇALVES

**TERMOGRAFIA E COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE DE
ALGORITMOS DE *MACHINE LEARN* PARA ANÁLISE PREDITIVA DE
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE QUEILITE ACTÍNICA E CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÁBIO**

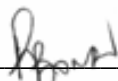
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Estadual da
Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção
do título de Doutor em Odontologia.

Aprovada em 12/08/2020

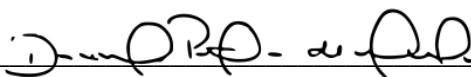
BANCA EXAMINADORA



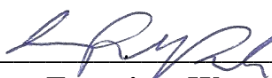
Prof. Dra. Joelma de Rodrigues Souza/ UFPB
Membro titular (1º Examinadora)



Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan/ UFPB
Membro titular (2º Examinador)



Prof. Dra. Daniela Pita de Melo/ UEPB
Membro titular (3º Examinadora)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka/ UEPB
Membro titular (4º Examinador)



Prof. Dra. Pollianna Muniz Alves/ UEPB
Membro titular (Orientadora)

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Madre Teresa de Calcutá)

DEDICATÓRIA

A **Deus**, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

A Ele, toda honra e toda glória!

A minha família, que muitas vezes se doou e renunciou aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus e que me mostra diariamente o que é o amor incondicional, que supera a distância, a saudade e as ausências diárias. Meus amados pais, ***Maria da Luz da Silva Fernandes e Flávio Alves Fernandes*** pelo altruísmo de toda uma vida em prol da minha felicidade, e meu esposo ***Cláudio Jamerson de Souza Gonçalves***, pela dedicação, companheirismo e incentivo constantes para que essa caminhada fosse edificada.

*“Aquele que habita no abrigo do Altíssimo
e descansa à sombra do Todo-poderoso pode dizer ao Senhor:*

*Tu és o meu refúgio e a minha fortaleza,
o meu Deus, em quem confio”.*

(Salmos 91:1-2).

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Professora Doutora Pollianna Muniz Alves. Pela pessoa fantástica e grande profissional que é. Pela amizade, conselhos e paciência. Pela acolhida tão solícita, por repartir seus conhecimentos, permitir meu crescimento, por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim. Pelo seu carinho em cada dúvida sanada, pela disponibilidade de ensinar com tanto afinho e desvelo em todo nosso trajeto partilhado, e incentivo que foram fundamentais para realizar e prosseguir esta pesquisa. Lidar com o mundo da patologia é tarefa laboriosa, mas com sua ajuda os obstáculos foram transponíveis. Agradeço e saliento o apoio incondicional prestado, a forma interessada, extraordinária e pertinente como acompanhou a realização deste trabalho. As suas críticas construtivas, as discussões e reflexões foram fundamentais ao longo de todo percurso. Tenho muito orgulho de citá-la como uma das responsáveis pela minha formação profissional. Eternamente grata por todo apoio e foi um privilégio ser orientanda de uma pessoa íntegra, destemida que aceitou os desafios de trilhar por novas áreas do conhecimento comigo, sempre demonstrando sua força e competência extrema em tudo que se propõe a fazer. A senhora é uma grande inspiração de comprometimento com a instituição pública, ao amor pela pesquisa e, o grande conhecimento como pesquisadora e professora. Muito obrigada pela dedicação e engajamento para que minha tese de doutorado fosse concluída com êxito pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UEPB.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por Seu infinito amor, pela Sua presença “invisível” que não me permitiu desistir provendo oportunidades e condições para que este sonho se tornasse possível.

Aos meus pais, **D'aluz e Flávio**, pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por acreditarem em mim, e não medirem esforços para a concretização dos meus sonhos. Sem vocês, nada seria possível. Sou grata por toda a dedicação que vocês empenharam em prol da minha educação, sempre torcendo pelas minhas conquistas. Como é grande o Meu Amor por Vocês!

A minha avó, **Maria**, uma inspiração, equilíbrio e porto seguro nos momentos de tribulação. Obrigada por ensinar à nossa família os valores mais preciosos de um ser humano: a humildade, o amor e o respeito ao próximo. Meu amor é infinito!

A minha tia **Graça**, que sempre demonstra admiração por tudo que faço. Agradeço por todo apoio e amizade, por estar sempre torcendo pelas minhas conquistas e sempre me motivando para seguir em frente. Amo você!

Ao meu tio **Humberto**, por sempre estar ao meu lado e por todo o amor que sempre me deu. É o meu tio-pai que me proporciona muitas das minhas melhores lembranças, não posso imaginar uma conquista sequer sem que ele esteja ao meu lado. Te amo demais, tio, e você é essencial em minha vida! Obrigada por estar sempre comigo!

Ao meu esposo **Cláudio**, agradeço pelos anos compartilhados com amor e cuidado. Pela admiração e presença incansável com que me apoiou ao longo de toda a trajetória da pós-graduação. Obrigada por dividir comigo seu caráter, bondade, disponibilidade e tranquilidade que me auxiliaram nessa longa trajetória. Sou grata pelos momentos maravilhosos que dividimos e, por ser uma inspiração pessoal e profissional. Obrigada por compreender as minhas ausências e pelo incentivo para que eu conquiste meus sonhos. Agradeço por tornar meu mundo melhor com a sua dedicação. Amo você!

Aos meus sogros **Fátima e José**, e minha cunhada, **Nathália** pela amizade, carinho e companheirismo de sempre. Por estar sempre torcendo pelas minhas conquistas. Pelo apoio e incentivo. Obrigada!

A todos os amigos de laboratório, **Allany, Amanda, Betânia, Catarina, Christany, Geisa, Daniella, Emanuene, Fabianna, Luan, Luana, Robeci, Vanessa, Walter e Wiliana**. por serem exemplo de força, determinação, dedicação e proatividade. Sempre dispostos a ajudar, não importa o dia ou hora. Agradeço a confiança, pelos momentos incomparáveis de muita alegria e a amizade que proporcionaram momentos de leveza e descontração. Na UEPB e no LACEC-UEPB, vocês proporcionaram um ambiente mais agradável para estudar e ter excelentes recordações.

Aos amigos do programa de pós-graduação, especialmente da minha **turma de Doutorado 2016.2**, da **turma de Mestrado 2016.2** e da **turma de Doutorado 2017.2**, pela convivência durante as disciplinas e por compartilhar momentos de descontração e conhecimento.

A **Emanuene**, sua amizade, alegria e solicitude ajudaram a amenizar alguns percalços da minha trajetória desde o mestrado até este momento. Não tem como ficar indiferente a sua presença. Obrigada por preencher meus dias com carinho e alegria. Sempre tive seu apoio incondicional! Agradeço pela companhia diária, pelo ombro amigo, pela confiança, pelas viagens e pelos momentos inesquecíveis que passamos juntas. Fico honrada pela oportunidade de conviver com sua maravilhosa família. Você é um exemplo de generosidade e bondade. Além de ser extremamente divertida! Não importa a distância ou o tempo, nossa amizade será eterna.

A **Fabianna**, muito obrigada pela acolhida e alegria. Nunca vou me esquecer das nossas conversas, das caronas e conselhos. Admiro sua elegância, seu profissionalismo e a forma ética e sensata com que leva sua vida. Agradeço pela confiança e pela presença constante durante essa caminhada. Sua amizade é um presente que tornou a trajetória mais leve.

A **Brenna**, alegria, bondade e generosidade são características que a define perfeitamente. Agradeço pelos conselhos, apoio e confiança. Obrigada por ser minha companheira de viagem e por iluminar minha vida com descontração e alegria.

A **Daniella**, obrigada pela amizade e cumplicidade. Por ser responsável pelos momentos coloridos dos meus dias e por dividir comigo tanto carinho e alegria. Com certeza a vida é mais leve com você ao meu lado.

A **Robeci**, obrigada por todos os momentos que passamos juntos. Sempre contei com seu apoio, incentivo e amizade. Você é a pessoa mais determinada e intensa que conheço. Com muito trabalho, competência e ética foi conquistando todos os seus objetivos. Fico muito feliz em ver que alguns dos seus sonhos já se tornaram realidade e quero estar ao seu lado, nas próximas conquistas que certamente virão.

A **Luana**, que muitas vezes me ajudou e me orientou neste percurso acadêmico, que compartilhou importantes conhecimentos comigo e me ensinou muitas coisas, estando ao meu lado, pronta para me ajudar sempre que necessário. Obrigada pela amizade, pela atenção e por ser tão solícita.

A **Luan**, dupla oficial do doutorado com quem compartilhei tanto preocupações, aflições e muito trabalho, quanto descobertas e conquistas durante esta caminhada. Obrigada pelos ensinamentos, pelo companheirismo e principalmente, pela amizade construída ao longo destes anos de trabalho. Sua amizade deixou tudo mais fácil e prazeroso.

A **Vanessa e Hugo**, sou extremamente grata pelo carinho, companheirismo e incentivo nos momentos necessários e decisivos. Vocês trouxeram alegria, espontaneidade e exemplo de dedicação à pesquisa. Anjos no meu caminho. A amizade de vocês é um presente que pretendo levar para minha vida sempre!

As minhas mais que queridas amigas **Fabiana, Janaína, Julianna e Lisete**, pessoas muito especiais, com quem tenho o privilégio da convivência rotineira. Agradeço pelos maravilhosos momentos que tivemos juntas. Vocês são exemplos de determinação, força, generosidade e bondade. Mesmo tomando caminhos diferentes, nosso carinho e preocupação uma com as outras, não foram abalados. Vocês sempre estarão em meu coração.

A minha amiga **Rafaela**, obrigada pelo apoio, por ter aberto as portas da sua casa para mim. Admiro sua bondade, simplicidade e generosidade. Tenho saudade dos nossos churrascos, dos bolos, das brincadeiras com as princesas **Bia e Babi** e dos momentos de descontração. Desejo que você, **Erick, Tia Arlene** e seus familiares sejam sempre muito felizes. Aprecio sua amizade sincera... Amo vocês!

Às queridas **Ana Luzia e Denize**, além de técnicas, amigas solícitas a nos orientar. Agradeço a ajuda em todos os momentos. Sua determinação e energia são contagiantes. Agradeço pela amizade, pelo companheirismo e pelas palavras de apoio nos momentos mais difíceis.

Ao Msc. Jose Alberto Souza Paulino, por me auxiliar no processamento e no tratamento estatístico das imagens termográficas. Seu auxílio foi imprescindível em todas as etapas de análise dos dados. Muito obrigada pela disponibilidade em ajudar sempre que precisei.

A Msc. Alanne Vandreia da Silva Alves, por toda solicitude durante o desenvolvimento inicial desta pesquisa. Muito obrigada pelo empenho, pela troca de conhecimentos e experiências, que contribuíram para a realização deste estudo.

Ao NUTES, através do Prof. Dr. Robson Pequeno de Sousa e da Profa. Dra. Katia Elizabete Galdino, por toda colaboração com informações e sugestões que auxiliaram na concretização desta pesquisa.

Ao laboratório de termografia da UEPB coordenado pela Profa. Dra. Daniela Pita de Melo, em especial Ana Priscila Lira de Farias Freitas, Fernanda Clotilde Mariz da Costa, José Eraldo Viana Ferreira, Luiz Eduardo Marinho Vieira e Nicolli Cardoso Farias, muito obrigada pela aquisição das imagens térmicas, pelo apoio, amizade e pela “torcida” para que tudo desse certo.

Ao Prof. Dr. Tiago João Silva, muito obrigada por toda disponibilidade em ajudar e por tornar esta caminhada mais alegre.

A Profa. Dra. Joelma Rodrigues de Souza, o que dizer sobre essa professora extremamente competente que exala carinho e cuidado... Muito obrigada por tudo! Por toda dedicação e comprometimento com tudo que se dispõe a fazer. Muito obrigada por ter feito parte da minha construção profissional e pessoal. Por todo investimento e por não medir esforços para concretização deste sonho. Por todas as risadas e conselhos que fizeram esta caminhada mais leve. Desde já agradeço as contribuições neste trabalho que sei que serão valiosas. Toda minha gratidão e admiração!

Ao Prof. Dr. Lúcio Roberto Cançado Castellano, meu orientador do mestrado e coorientador do doutorado, que se tornou um verdadeiro amigo-orientador, que me ensinou, apoiou para que eu pudesse realizar este sonho. Tenho muito respeito e admiração por você. Muito obrigada por todos os ensinamentos, e por acompanhar minha trajetória me incentivando pelo caminho da docência.

Ao Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka pelas considerações e sugestões desde o processo seletivo para entrada no doutorado até o final desta trajetória tão rica e peculiar. Agradeço, por todo cuidado, pela disposição em ajudar, pela referência de profissional e pelo exemplo de amor pela docência. Minha admiração pelo seu caráter, ética e postura. A você minha eterna gratidão. Desde já agradeço suas contribuições sempre pertinentes e de extrema relevância!

Ao Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan pela contribuição na minha formação, um exemplo de profissional competente e respeitado. Muito obrigada por me incentivar na trajetória docente e por toda a disponibilidade em ajudar. Desde já agradeço todas as contribuições que serão sempre valiosíssimas. Minha eterna gratidão!

Aos professores titulares, Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka, Profa. Dra. Daniela Pita de Melo, Profa. Dra. Joelma de Rodrigues Souza e Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan, e aos suplentes Profa. Dra. Patrícia Meira Bento e Prof. Dr. Yuri Wanderley Cavalcanti da banca de defesa desta tese, que gentilmente aceitaram o convite, pela dedicação na leitura e pelas contribuições que serão apresentadas.

A todos os professores que fazem parte do PPGO-UEPB, Alessandro Leite Cavalcanti, Ana Marly Araujo Maia, Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Ana Flávia Granville-Garcia, Andreza Cristina de Lima Targino Massoni, Cassiano Francisco Weege Nonaka, Daliana Queiroga de Castro Gomes, Daniela Pita de Melo, Edja Maria Melo de Brito Costa, João Paulo da Silva Neto, Jozinete Vieira Pereira, Manuel Antonio Gordón-Núñez, Maria Helena Chaves de Vasconcelos Catão, Patrícia Meira Bento, Pollianna Muniz Alves, Sérgio d'Ávila Lins Bezerra Cavalcanti, Kenio Costa de Lima e Saulo Leonardo Sousa Melo. Em especial as Profas. Dras. Daliana Queiroga e Jozinete Vieira Pereira agradeço o apoio, o incentivo e, acima de tudo, a oportunidade de aprender com pessoas que tanto admiro. Por todos os conselhos, ensinamentos e pelas caronas animadas que ajudaram a suavizar toda a trajetória.

Aos professores, Profa. Dra. Daniela Pita e Prof. Dr. Cassiano Nonaka, coordenadores do programa de Pós-graduação em Odontologia da UEPB pelo incentivo e apoio durante o doutorado.

Aos funcionários do Departamento de Odontologia da UEPB, pela colaboração e disponibilidade constantes.

Aos **alunos** muito obrigada pela confiança e amizade em todos esses longos períodos de clínicas e aulas.

Aos **pacientes** que possibilitaram a realização desta pesquisa, meu afeto e minha sincera gratidão.

À **FAPESQ-PB**, pelo auxílio financeiro concedido para a realização desta pesquisa.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** e ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pelos auxílios financeiros que possibilitaram a realização deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização desta pesquisa, muito obrigada!

“E aprendi que se depende sempre de tanta, muita, diferente gente. Toda pessoa sempre é as marcas das lições diárias de outras tantas pessoas. É tão bonito quando a gente entende que a gente é tanta gente onde quer que a gente vá. É tão bonito quando a gente sente que nunca está sozinho por mais que pense estar...”

(Caminhos do coração - Gonzaguinha)

RESUMO

Introdução: A termografia médica infravermelha, não invasiva e não ionizante, é um exame auxiliar utilizado para detectar anormalidades no perfil de temperatura dos pacientes para descobrir uma patologia ou inflamação subjacente. Dessa forma, tal método torna-se de grande valia para o auxílio diagnóstico de lesões de lábio. O lábio é uma região comumente agredida pela radiação ultravioleta, principalmente em indivíduos expostos cronicamente ao sol sem a devida utilização de protetores solares. Dentre as lesões que se desenvolvem na região dos lábios, principalmente em lábio inferior, estão a queilite actínica (QA) e o carcinoma de células escamosas de lábio inferior (CCELI), cujo diagnóstico conclusivo é realizado através da biópsia incisional. **Objetivos:** Avaliar a utilização da termografia no diagnóstico da QA e CCELI, através do aprendizado de máquina. **Materiais e Métodos:** O estudo foi do tipo observacional, com técnica de amostragem não probabilística, por conveniência. A amostra foi constituída por 65 indivíduos, agrupados em: grupo-teste (33 indivíduos com lesões em lábio) e grupo-controle (32 indivíduos sem lesões em lábio). As imagens termográficas foram obtidas através da câmera FLIR T650sc®. Através da utilização de matriz de coocorrência com 9 atributos, a amostra final correspondeu a 312 imagens termográficas. Também foram realizadas biópsias incisionais para análise microscópica dos casos de QA e CCELI, utilizando-se a classificação morfológica da OMS (2005; 2017). Para o desenvolvimento do algoritmo foi utilizada a linguagem *Python*. Para a aprendizagem de máquina, foram utilizados três classificadores (KNN, SVM e RND). Foram utilizadas a biblioteca *Panda*, para tratamento e análise de dados, e *Scikit learn* para aprendizagem de máquina. Utilizou-se a matriz de confusão para avaliação de acurácia, sensibilidade e precisão. **Resultados:** Um total de 27 casos de QA (81,8%) com forte predileção por homens (n=18; 66,7%) de pele clara (n=21; 77,8%) e idade média de $52,3 \pm 13,9$ foram observados. Para os casos de CCELI, foram diagnosticados 6 (18,2%), sendo 66,6% (n=4) de indivíduos brancos, todos do sexo masculino com idade média de $47,83 \pm 14,66$. Desses indivíduos 63,6% (n=21) trabalhavam expostos cronicamente ao sol, sem o uso de protetor labial (n=24; 71,7%) e 69,7% (n=23) negaram hábitos como alcoolismo e tabagismo apresentando nível de escolaridade baixo (n=26; 78,8%). No tocante a análise morfológica, 48,2% (n=13) casos de QA foram diagnosticados como hiperqueratose e 37,0% (n=10) como displasia epitelial leve, e 83,3% (n=5) como CCELI bem diferenciado. Entre os classificadores avaliados, o RND apresentou maior acurácia entre os grupos teste e controle (97,33%) e entre QA e CCELI (95,55%). O classificador RND exibiu apenas 6,4% de falsos negativos no grupo-teste e nenhum no grupo-controle. Entre QA e CCELI, o classificador RND não exibiu falso negativo para QA e apenas 2,5% de falsos negativos para CCELI. **Conclusões:** Através do aprendizado de máquina, utilizando o classificador RND, sugere-se que a termografia pode ser utilizada como uma tecnologia de saúde para o diagnóstico clínico da QA e o CCELI. Dessa forma, inúmeros benefícios, como o diagnóstico precoce do câncer de lábio e a diminuição dos custos públicos utilizados para o tratamento dessa neoplasia maligna.

Palavras-chave: Queilite actínica. Câncer de lábio. Termografia. Diagnóstico.

ABSTRACT

ABSTRACT

Background: Non-invasive and non-ionizing infrared medical thermography is an auxiliary test used to detect abnormalities in the temperature profile of patients to discover an underlying pathology or inflammation. Thus, this method is of great value for the diagnostic aid of lip lesions. The lip is a region commonly attacked by ultraviolet radiation, especially in individuals exposed chronically to the sun without the proper use of sunscreens. Among the lesions that develop in the region of the lips, especially in the lower lip, are actinic cheilitis (AC) and lower lip squamous cell carcinoma (LLSCC), whose conclusive diagnosis is made through incisional biopsy. **Objectives:** To evaluate the use of thermography in the diagnosis of AC and LLSCC, through machine learning. **Materials and Methods:** Study was observational, with non-probabilistic sampling technique, for convenience. The sample consisted of 65 individuals, grouped into: test group (33 individuals with lesions on the lip) and control group (32 individuals without lesions on the lip). Thermographic images were obtained using the FLIR T650sc® camera. Using a cooccurrence matrix with 9 attributes, the final sample corresponded to 312 thermographic images. Incisional biopsies were also performed for microscopic analysis of AC and LLSCC cases, using the WHO morphological classification (2005; 2017). Python was used to develop the algorithm. For machine learning, three classifiers (KNN, SVM and DNN) were used. The Panda library was used for data treatment and analysis, and Scikit learn for machine learning. The confusion matrix was used to assess accuracy, sensitivity and precision. **Results:** A total of 27 AC cases (81.8%) with a strong predilection for light-skinned men (n = 18; 66.7% (n = 21; 77.8%) and mean age of 52.3 ± 13.9 were observed. For cases of CCELI, 6 (18.2%) were diagnosed, 66.6% (n = 4) of white individuals, all male, with an average age of 47.83 ± 14.66 . These individuals, 63.6% (n = 21) worked chronically exposed to the sun, without the use of lip balm (n = 24; 71.7%) and 69.7% (n = 23) denied habits such as alcoholism and smoking presenting low educational level (n = 26; 78.8%). Concerning the morphological analysis, 48.2% (n = 13) cases of AC were diagnosed as hyperkeratosis and 37.0% (n = 10) as slight epithelial dysplasia, and 83.3% (n = 5) as well-differentiated LLSCC from as recommended by WHO (2005). Among classifiers evaluated, DNN classifier showed major accuracy between test and control group (97.33%), and between AC and LLSCC (95.55%). DNN classifier exhibited only 6.4% false negatives to test group and none to control group. Between AC and LLSCC, DNN classifier exhibited non false negative to AC and only 2.5% false negatives to LLSCC. **Conclusions:** Through machine learning, using the RND classifier, it is suggested that thermography can be used as a health technology for the clinical diagnosis of AC and CCELI. In this way, numerous benefits, such as the early diagnosis of lip cancer and the reduction of public costs used for the treatment of this malignant neoplasm.

Keywords: Actinic cheilitis. Lip cancer. Thermography. Diagnosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	<i>Actinic Cheilitis</i>
CCE	Carcinoma de Células Escamosas.
CCELI	Carcinoma de Células Escamosas do Lábio Inferior.
CESED/PB	Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento da Paraíba.
CLAHE	Do inglês “ <i>Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization</i> ”, traduzido como equalização adaptativa do histograma com contraste limitado.
CNN	Tipo de classificador utilizado em aprendizagem de máquina, que em inglês significa “ <i>Convolution Neural Network</i> ”, traduzido como Rede Neural Convolucional.
DAP	Doença arterial periférica.
DM	Diabetes mellitus.
DNN	Tipo de classificador utilizado em aprendizagem de máquina, que em inglês significa “ <i>Dense Neural Network</i> ”, traduzido como rede neural densa.
DTM	Distúrbios da articulação temporomandibular.
HSV	Do inglês “ <i>Hue, Saturation and Value</i> ”, traduzido como Valor de Saturação de Matiz.
IA	Inteligência artificial.
INCA	Instituto Nacional do Câncer.
ITI	Imagem térmica infravermelha.
KNN	Tipo de classificador utilizado em aprendizagem de máquina, que em inglês significa “ <i>k-Nearest Neighbors</i> ”, traduzido como kernel-Vizinhos Mais Próximos.
LLSCC	<i>Lower Lip Squamous Cell Carcinoma</i>
LINCCO	Liga Interdisciplinar de Combate ao Câncer Oral.
ML	Do inglês “ <i>Machine Learning</i> ”, traduzido como Aprendizagem de Máquina.
NUTES	Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
OSCC	Do inglês “ <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i> ”, traduzido como Carcinoma de Células Escamosas Oral.
QA	Queilite actínica.

RGB	Do inglês “ <i>Red, Green and Blue</i> ”, traduzido como Vermelho, Verde e Azul.
RND	Redes Neurais Densas.
RoI	Do inglês “ <i>Region of Interest</i> ”, traduzido como Região de Interesse.
SVM	Tipo de classificador utilizado em aprendizagem de máquina, que em inglês significa “ <i>Support Vector Machine</i> ”, traduzido como Máquina de Vetores de Suporte.
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
TNM	Do inglês “ <i>Classification of Malignat Tumours</i> ”, refere-se ao Sistema de Classificação dos Tumores Malignos (T - Tamanho do tumor; N - Metástases linfonodais regionais; M - Metástases à distância).
TVP	Trombose venosa profunda.
UCD	Ultrassonografia por compressão doppler.
UV	Do inglês “ <i>Ultraviolet Radiation</i> ”, traduzido como Radiação Ultravioleta;
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba.
YCbCr	Do inglês “ <i>Luminance, Blue-difference and Red-difference</i> ”, traduzido como Luminância, Diferença-azul e Diferença-vermelha.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Imagem termográfica evidenciando neuropatia diabética na região da sola dos pés.....	26
Figura 2	Esquema demonstrando a utilização do histograma para definir um limiar.....	28
Figura 3	Exemplificação de sistemas de classificações não supervisionada e supervisionada.....	28
Figura 4	Exemplificação de sistemas de classificações não supervisionada e supervisionada.....	30
Figura 5	Imagem termográfica para detecção do câncer de mama.....	32
Figura 6	Esquema da distância utilizada entre a câmera e o lábio do voluntário.....	42
Figura 7	Imagens evidenciando a eversão do lábio inferior.....	43
Figura 8	Fluxograma para análise das imagens térmicas.....	43
Figura 9	Etapa de segmentação da RoI.....	44
Figura 10	Aprimoramento da RoI de acordo com os padrões de cores.....	45
Figura 11	Esquema exemplificando as etapas da extração de atributos.....	46
Figura 12	Classificador KNN.....	48
Figura 13	Representação gráfica das camadas da rede neural densa.....	49
Figure 1	Scheme of the distance used between the camera and the volunteer's lip.....	58
Figure 2	Flowchart for analyzing thermal images.....	59
Figure 3	A, B and C) Digital clinical images of control group, individual with AC and LLSCC...	60
Figura 4	Segmentation of RoI in different color patterns.....	60
Figura 5	Cooccurrence matrix showing stages of attribute extraction.....	61

LISTA DE QUADROS

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Parâmetros de calibração	41
Quadro 2 Alterações arquiteturais e citológicas utilizadas para o diagnóstico da displasia epitelial e sua classificação de acordo com o grau	49
Quadro 3 Sistema de gradação histopatológico de malignidade	50

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

		Página
Table 1	Classifiers KNN, SVM and DNN between test and control group.....	64
Table 2	Classifiers KNN, SVM and DNN between AC and LLSCC groups.....	65

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada.
°C	Grau Celsius.
%	Porcentagem.
µm	Micrômetro.
cm	Centímetro.
h	Hora.
m ²	Metros quadrados.
min	Minuto.
T	Temperatura absoluta da superfície cutânea.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

		Página
1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	34
2	OBJETIVOS	48
2.1	Objetivo Geral	48
2.2	Objetivos específicos	48
3	METODOLOGIA	50
3.1	Considerações éticas	50
3.2	Caracterização do estudo	50
3.3	População	50
3.4	Amostra	50
3.4.1	Critérios de inclusão	50
3.4.2	Critérios de exclusão	51
3.4.3	Estudo clínico	51
3.5	Análise termográfica	51
3.5.1	Instrumento de coleta de dados	51
3.5.2	Procedimento de coleta de dados	51
3.5.3	Aquisição	53
3.5.3.1	Descrição dos dados	54
3.5.3.2	Processamento	54
3.5.3.2.1	Segmentação	54
3.5.3.2.2	Aprimoramento do RoI	54
3.5.3.2.3	Padrão de cor HSV	55
3.5.3.2.4	Atributos de textura	55
3.5.3.2.5	Ajustes de base	56
3.5.3.2.6	Classificação	57
3.5.3.2.6.1	Classificador 1: KNN	57
3.5.3.2.6.2	Classificador 2: SVM	58
3.5.3.2.6.3	Classificador 3: Redes Neurais Densas (RND)	58
3.6	Análise morfológica	59
3.7	Análise estatística	60

4	ARTIGO	62
4.1	Apresentação	62
4.2	Artigo a ser submetido	63
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE	92
	ANEXOS	88

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A termografia infravermelha é um registro por imagem da distribuição de temperatura de uma superfície e que tem sido utilizada por diversas áreas, como engenharia, campo industrial e área médica (USAMENTIAGA *et al.*, 2014; VILLA, ARTEAGA-MARRERO, RUIZ-ALZOLA, 2020). Na área da saúde, a termografia infravermelha é uma técnica de imagem não invasiva e não ionizante que mapeia a distribuição da radiação térmica da superfície do corpo em imagens, fornecendo uma avaliação fisiológica e dinâmica da superfície da microcirculação cutânea em tempo real (NIEDZIELSKA, PAWELEC, PUSZCZEWICZ, 2017; TSAI, HAMBLIN, 2017; MAGALHÃES, VARDASCA, MENDES, 2018; BARBOSA *et al.*, 2020; VILLA, ARTEAGA-MARRERO, HADDAD *et al.*, 2019; RUIZ-ALZOLA, 2020). A Associação Médica Americana reconheceu a termografia infravermelha como um instrumento diagnóstico a partir de 1987 e em 2010 foi certificada pela Academia Americana de Imagem Infravermelha Médica (HILDEBRANDT, RASCHNER, AMMER, 2010; BARDHAN *et al.*, 2015).

A medida da temperatura ocorre em função do fluxo sanguíneo, que é controlado pelo sistema nervoso autônomo e afeta ambos os lados do corpo, simultaneamente. A maioria dos processos bioquímicos gera calor que deve ser dissipado, e a pele é a principal via de dissipação, usando o sangue como fluido de troca de calor (HADDAD *et al.*, 2014; HADDAD *et al.*, 2016; HADDAD *et al.*, 2019).

O calor é a fonte primária de emissão das ondas infravermelhas, as quais estão localizadas na região do espectro entre a luz visível e as micro-ondas. Quando um objeto não chega a ser quente suficiente para emitir luz visível, a maior parte de sua energia vai ser emitida na forma de infravermelho (VARDASCA, SIMÕES, 2013; LAW *et al.*, 2019). Portanto, como a radiação infravermelha não se localiza no espectro de luz visível, é observada por seres humanos na forma de calor e tem sido registrada utilizando equipamentos de imagens termográficas (HADDAD *et al.*, 2014; KALAIARASI *et al.*, 2018; ISHIMARU, ISHIMARU, 2020), como exemplifica a figura 1.

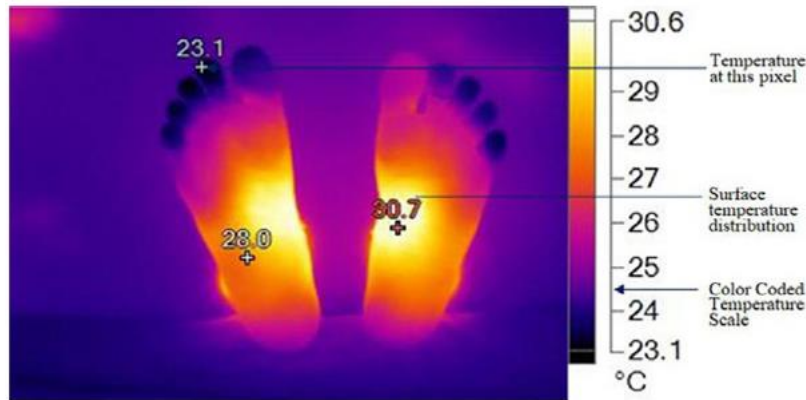


Figura 1. Imagem termográfica evidenciando neuropatia diabética na região central das solas dos pés com as temperaturas de 28 e 30.7°C. Fonte: Bandalakunta Gururajarao *et al.* (2019).

A literatura mostra que, em situação normal, o fluxo sanguíneo, através da pele e da maioria das partes do corpo, produz um padrão térmico simétrico. Mudanças qualitativas e quantitativas em padrões térmicos têm sido relatadas como indicadores de mudanças no metabolismo, hemodinâmica ou processos termorregulatórios neuronais nas regiões de interesse (RoI- *Region of Interest*) (VARDASCA *et al.*, 2012; HADDAD; BRIOSCHI, ARITA, 2012; HADDAD *et al.*, 2014; HADDAD *et al.*, 2016; KALAIARASI *et al.*, 2018; ISHIMARU, ISHIMARU, 2020). As expressões para designar se uma ROI é hiperaquecida ou hipoaquecida são, respectivamente, hiper ou hiporradiação e área hiper ou hiporradiogênica (HADDAD, BRIOSCHI, ARITA, 2012; HADDAD *et al.*, 2014; HADDAD *et al.*, 2016; TSAI, HAMBLIN, 2017).

A segmentação da RoI consiste em selecionar regiões da imagem, separando aquelas que são significativas para um determinado objetivo. Várias técnicas de segmentação podem ser aplicadas às imagens termográficas, contudo dependem do tipo de imagem e da estrutura em análise (BARCELOS *et al.*, 2014). Em alguns locais, a segmentação de termogramas torna-se difícil pela ausência de limites nítidos de temperatura e por suas estruturas disformes (DAS *et al.*, 2019). Por esse motivo, a dificuldade em desenvolver sistemas totalmente automáticos leva a maioria dos autores a utilizar a extração da RoI de forma manual ou semiautomática. Dessa forma, avaliar um processo de segmentação que identifique corretamente a RoI é requisito de fundamental importância para que as informações resultantes sejam confiáveis (DAS *et al.*, 2019; RAMYA DEVI, ANANDHAMALA, 2019).

A segmentação da RoI pode ser feita de forma semiautomática (DAS *et al.*, 2019) ou automática (GAUCI *et al.*, 2018). A matriz de temperaturas da imagem termográfica é reconstruída como uma imagem digital, atribuindo uma cor a cada valor de temperatura, e

sobre essa imagem é feita a segmentação. No caso de segmentação automática, a imagem é tratada em tons de cinza, na qual os tons mais claros indicam temperaturas mais altas, e o processo de extração da RoI ocorre sem intervenção humana (DAS *et al.*, 2019). Na segmentação semiautomática é necessário que o usuário selecione a região e ao final do processo são obtidas duas matrizes de temperaturas independentes (RAMY DEVI *et al.*, 2019). Para a extração da RoI, tanto a segmentação automática quanto a semiautomática podem ser utilizadas no suporte ao diagnóstico, no entanto, a segmentação automática, em geral, é mais rápida e proporciona maior objetividade na análise final (PANDEY *et al.*, 2018).

Ao identificar a RoI e segmentar uma imagem, observa-se que as cores são separadas por semelhança. Detectadas as cores vermelhas, as regiões são segmentadas e todas as outras são agrupadas, assim como o verde e o azul. Observa-se que a emissão da pele humana é mais alta nas faixas de frequência do vermelho e menos nas de azul (DUARTE *et al.*, 2014; VERA-RODRIGUEZ, FIERREZ, MORALES, 2018).

O processamento de imagens coloridas pode ser efetuado com imagens de luz visível e imagens pseudocoloridas, no qual atribui-se uma cor a um nível de intensidade monocromática (SOSNOWSKI; BIESZCZAD; MADURA, 2018). Evidências comprovam que milhões de cones do olho humano são divididos entre 3 categorias de sensoramento: vermelho (65%), verde (33%) e azul (2%). Em virtude dessas características de absorção do olho humano, as cores são vistas como combinações das cores primárias vermelho, verde e azul (RGB). Podem ser adicionadas para produzir as cores secundárias - magenta, ciano e amarelo (AL-SHUHAIL; AL-DOSSARY; MOUSA, 2017). As características geralmente apontadas para distinguir uma cor da outra, são brilho, matiz e saturação (DRESP-LANGLEY; REEVES, 2014). Dessa forma, a conversão do padrão RGB para o padrão YCbCr, baseia-se no fato da pele ter alta incidência da cor vermelha e baixa incidência da cor azul. Por esse motivo, nesse padrão, as regiões mais vascularizadas ficam evidenciadas (PAULINO *et al.*, 2019). Segundo Chun *et al.* (2014), a combinação do sistema RGB e do modelo de cor com valor de saturação de matiz (HSV) garante melhor visualização da RoI. Já que no modelo de cor HSV, que é mais cognitivamente projetado e mais semelhante à visão humana do que o modelo de cor RGB, o canal H corresponde ao valor de cor, o canal S corresponde à cromaticidade e o canal V corresponde ao brilho.

É possível selecionar uma RoI independentemente de sua forma geométrica. O algoritmo de segmentação mais preciso para imagens térmicas é o método de segmentação por limiarização a qual é capaz de otimizar a região escolhida, removendo áreas que não

possuem dados relevantes, levando em consideração apenas a temperatura da RoI, que será usada na caracterização posterior (GONZALEZ, WOODS, 2002; GONZALEZ, WOODS, 2007; AL-SHUHAIL, AL-DOSSARY, MOUSA, 2017; NEVES, RIBEIRO, 2018; GONZALEZ, WOODS, EDDINS, 2020).

A técnica de limiarização consiste em agrupar níveis de cinza de uma imagem, que, em geral, considera-se uma faixa de 0 a 255, em que 0 representa a cor preta e 255 a branca, de acordo com a definição de um limiar. O fundamento da limiarização está na escolha de um ou mais limiares, que permitem separar os diferentes grupos de pixels existentes na imagem. A divisão da imagem será feita através da seleção de um limiar T , separando-a em fundo (pixels pretos) e objetos (pixels brancos). Uma aplicação de limiares está ligada a um estudo do histograma da imagem e determinação de um plano capaz de separar as regiões (YANG, CAI; WU, 2020; GONZALEZ, WOODS, EDDINS, 2020), conforme mostra a Figura 2.

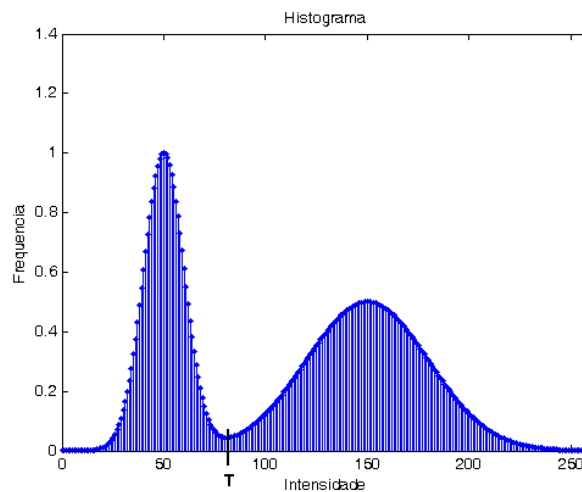


Figura 2. Esquema demonstrando a utilização do histograma para definir um limiar. Fonte: <https://www.researchgate.net>.

A partir daí, o processamento e a análise das imagens térmicas poderão ser feitos através da aprendizagem de máquina, que representa um dos campos da inteligência artificial (IA) (CRUZ, WISHART, 2006; HUANG *et al.*, 2018). Existem dois tipos principais de aprendizagem de máquina, o aprendizado supervisionado e o não supervisionado. O aprendizado supervisionado constrói um modelo aprendendo com classes conhecidas, através de dados de treinamento rotulados. O aprendizado não supervisionado aprende os recursos comuns de dados desconhecidos da classe, que são dados de treinamento não rotulados (HUANG *et al.*, 2018). Na classificação não supervisionada nenhuma informação a respeito

das classes é fornecida e a definição de cada uma delas é feita através de agrupamentos dos pontos próximos, chamados *clusters*, em que as classes existentes num conjunto de dados são identificadas por si só. Na aprendizagem supervisionada, as classes são determinadas de acordo com a sua proximidade, no espaço de características, aos grupos de padrões conhecidos previamente e definidos por um analista. (GONZALEZ, WOODS 2002; NAHID, KONG, 2017; GONZALEZ, WOODS, EDDINS, 2020) (FIGURA 3).

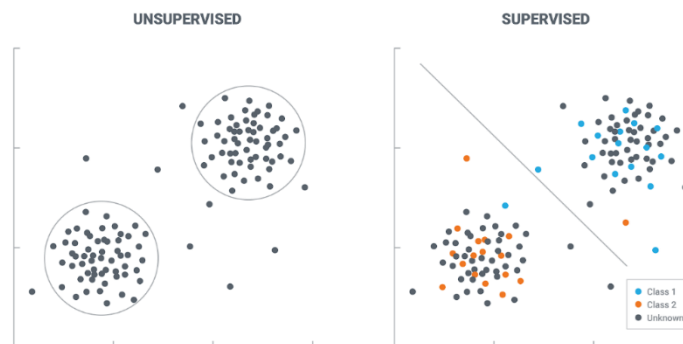


Figura 3. Exemplificação de sistemas de classificações não supervisionada e supervisionada. Fonte: chatbotsmagazine.com/

Dentre os muitos métodos de aprendizagem de máquina, pode-se citar o O kernel – nearest neighbors traduzido como, K vizinhos mais próximos (KNN). O algoritmo KNN classifica um dado elemento de acordo com as respectivas classes dos k vizinhos mais próximos pertencentes a uma base de treinamento. O algoritmo calcula a distância do elemento dado para cada elemento da base de treinamento e então ordena os elementos da base de treinamento do mais próximo ao de maior distância. Dos elementos ordenados, selecionam-se apenas os k primeiros, que servem de parâmetro para a regra de classificação. À função de distância cabe a tarefa de mensurar a disparidade entre dois elementos de forma a poder identificar quais são os KNN (ABU ALFEILAT *et al.*, 2019).

Já o *Support Vector Machine* (SVM), que, comparado com outros métodos, é bastante preciso no reconhecimento de padrões sutis em conjuntos de dados complexos (ARUNA, RAJAGOPALAN, 2011; HUANG *et al.*, 2018). O SVM pode ser usado para reconhecer manuscritos, reconhecer cartões de crédito fraudulentos, identificar uma voz e reconhecimento de face (NOBLE, 2004; HUANG *et al.*, 2018).

Um outro método de aprendizagem de máquina bastante utilizado é a rede neural artificial (RNA), que representa uma imitação da estrutura neural do sistema nervoso central, uma vez que o cérebro é o único exemplo prático de um sistema de reconhecimento de padrões

altamente capaz. Uma RNA é um sistema de computação baseado em uma rede de unidades chamadas neurônios artificiais organizados em camadas. Redes neurais realizam transformações do sinal à medida que ele passa da camada de entrada, que é a primeira, para a camada de saída, que representa a última (LECUN, BENGIO, HINTON, 2015; CHARTRAND *et al.*, 2017). As RNAs iniciais da década de 1990 rapidamente encontraram seu uso em aplicações médicas, pois eram reconhecidas como bons classificadores, em que, por exemplo, a entrada seria um conjunto de características relevantes do paciente e a saída seria um diagnóstico (SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2018; YASAKA *et al.*, 2018). Demonstrou-se ser capaz de atuar no mesmo nível de um clínico especialista na detecção de infarto do miocárdio em pacientes com dor torácica anterior (BAXT, 1991), no diagnóstico de carcinoma renal por ultrassom (MACLIN *et al.*, 1991) e para triagem de retinopatia diabética com base em características extraídas de uma imagem do fundo de olho (GARDNER *et al.*, 1996; SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2018).

Embora essas formas iniciais de RNA tenham sido superadas por outros métodos estatísticos de aprendizagem por um período, elas reapareceram em 2012, quando a nova geração de Rede Neural Densa (RND) foi desenvolvida. Uma RND é uma RNA com várias camadas intermediárias posicionadas entre as camadas de entrada e saída, permitindo que cada nível aprenda a transformar seu sinal de entrada em uma representação gradualmente mais abstrata e de nível superior, utilizando menos neurônios artificiais que uma RNA rasa comparável e tornando-os mais eficientes na aprendizagem (BECKER *et al.*, 2017; SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2018). Um benefício importante da RND é que seu desempenho melhora continuamente com o tamanho do conjunto de dados de treinamento (FIGURA 4).

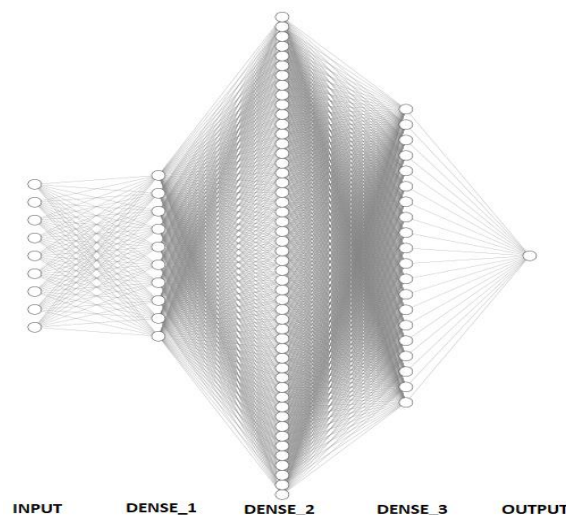


Figura 4. Representação esquemática do sistema de Rede Neural Densa. Fonte: Própria.

Além disso, avanços substanciais no poder de processamento computacional permitiram que essa RND fosse treinada e aplicada dentro de um prazo razoável. Assim, com dados suficientes e poder computacional, a RND excedeu facilmente os métodos clássicos de aprendizado de máquina em referências padrões de IA. Essa evolução iniciou um novo subcampo de IA e aprendizado de máquina, chamado aprendizado profundo (LECUN, BENGIO, HINTON, 2015; CHARTRAND *et al.*, 2017), dedicado a explorar os recursos da RND. A ideia central é que uma rede neural, em vez de agir como um classificador, também sirva como extrator de recursos. Portanto, uma única rede neural profunda executa as duas tarefas e pode aprender a extrair, em conjunto, recursos adequados para um determinado problema de classificação. (ERICKSON *et al.*, 2017; SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2018; YASAKA *et al.*, 2018).

Portanto, na área da Odontologia, a utilização de imagens térmicas, através da IA do SVM e RND poderia nos ajudar a reconhecer padrões nas lesões potencialmente malignas, como a queilite actínica (QA), e em neoplasias malignas, o carcinoma de células escamosas de lábio inferior (CCELI).

A literatura revela que ainda são poucos os estudos que aplicam a técnica do aprendizado de máquina para diagnóstico precoce e predição de taxas de sobrevida em pacientes com câncer, especificamente o câncer oral (MOHD *et al.*, 2015; KARADAGHY *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2019). A termografia clínica tem sido utilizada para avaliação diagnóstica de patologias, levando em consideração apenas intensidade de calor, emitido por diferentes alterações fisiológicas relacionadas ao fluxo sanguíneo (CHAKRABORTY *et al.*, 2016; TSAI, HAMBLIN, 2017; MOREIRA *et al.*, 2017; MAGALHÃES, VARDASCA, MENDES, 2018; BARBOSA *et al.*, 2020). No entanto, no que diz respeito à análise de imagens termográficas através de aprendizagem de máquina, a literatura é bastante escassa (PAULINO *et al.*, 2019).

A termografia é capaz de identificar alterações como doenças vasculares (DENG *et al.*, 2018), reumáticas (WILKINSON *et al.*, 2018), diabetes (GATT *et al.*, 2018), sintomatologia dolorosa (ALFIERI *et al.*, 2019) e neoplasias de mama (EKICI, JAWZAL, 2020), pois há uma assimetria na distribuição térmica na superfície da pele onde há presença dessas variações (HADDAD *et al.*, 2014; DE MELO *et al.*, 2018; MAGALHÃES, VARDASCA, MENDES, 2018; HADDAD *et al.*, 2019). Visto que as propriedades térmicas dos tecidos biológicos diferem significativamente dependendo de fatores como vascularização, quantidade de água, índice de massa corporal, estresse, pressão arterial e temperatura corporal (HADDAD *et al.*, 2014; MOREIRA *et al.*, 2017; HADDAD *et al.*, 2019).

Deng *et al.* (2018), avaliaram a precisão diagnóstica para trombose venosa profunda (TVP) entre a ultrassonografia por compressão *doppler* (UCD) e a imagem térmica infravermelha (ITI). A sensibilidade da ITI para detecção da TVP foi de 88,33%, especificidade 65,00% e taxa de concordância diagnóstica de 75,00%. Concluíram que a ITI pode ser utilizada para complementar a UCD na detecção de TVP e triagem diagnóstica adjuvante. Gatt *et al.* (2018), por sua vez determinaram se a ITI pode detectar diferenças significativas nas imagens termográficas de pacientes com DM tipo 2 com doença arterial periférica (DAP) (DM + DAP), em comparação com aqueles pacientes com DM sem DAP, concluindo que a temperatura média do antepé no DM + DAP foi significativamente maior do que no DM sem DAP ($p = 0,019$). Segundo Alfieri *et al.* (2019), a termografia infravermelha médica pode verificar e comparar a associação entre temperatura superficial lombar e limiares de tolerância a dor sob pressão em indivíduos com lombalgia crônica inespecífica e controles saudáveis. Em relação à algometria, os pacientes com lombalgia apresentaram tolerância à dor significativamente menor e temperatura superficial mais alta na região lombar quando comparados a indivíduos saudáveis em todos os locais avaliados quando comparados ao grupo-controle. Para os músculos para vertebrais direito, $p = 0,03$; $p = 0,01$ para o esquerdo e $p = 0,03$, para L4-L5. Ekici e Jawzal (2020), desenvolveram um software para a detecção automática do câncer de mama utilizando técnicas e algoritmos de processamento de imagem para analisar imagens térmicas da mama e identificar o câncer de mama, permitindo sua detecção precoce. A taxa de precisão foi de 98,95% adquirida para as imagens térmicas no conjunto de dados pertencente a 140 indivíduos, aplicando o algoritmo de otimização Bayes por meio da rede neural convulacional.

No caso das neoplasias malignas, as células tumorais têm uma temperatura mais alta que as células normais devido à sua alta atividade metabólica. Portanto, a imagem termográfica pode auxiliar na identificação de temperaturas assimétricas, bem como a presença de pontos quentes e frios, indicando anormalidades (MORAIS *et al.*, 2016; DUA, MULAVEESALA, 2018; MAGALHÃES, VARDASCA, MENDES, 2018). Na figura 5, a aplicação da termografia detectou o câncer de mama por meio da alteração vascular do paciente.

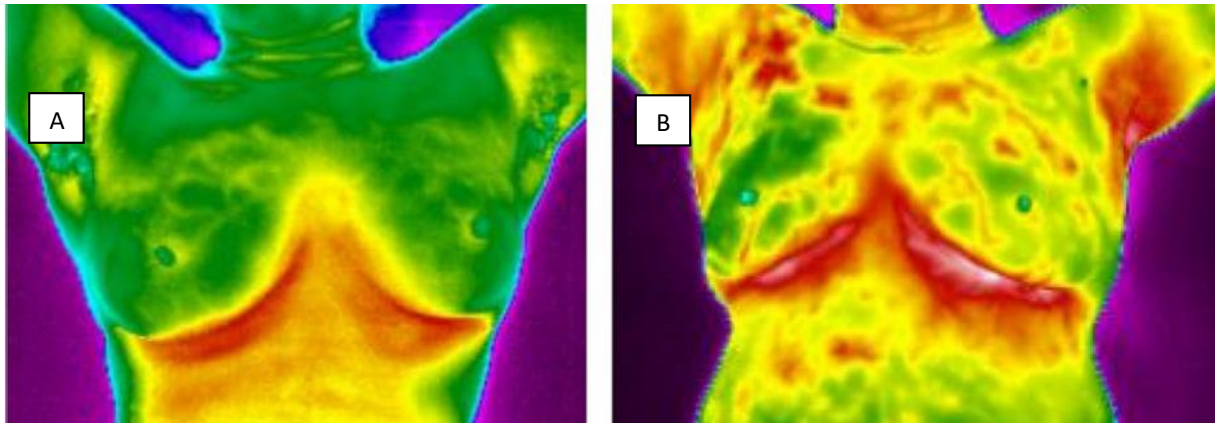


Figura 5. Imagem termográfica para detecção do câncer de mama. A - Mamas normais; B - Mama direita neoplásica. Fonte: Bandalakunta Gururajarao *et al.* (2019).

Para interpretação de imagens termográficas, é necessário conhecimento básico dos mecanismos fisiológicos da circulação e demais fatores que influenciam na variação de temperatura. Assim, os dados da termografia podem adicionar informações valiosas para complemento de investigação científica e médica (TSAI, HAMBLIN, 2017).

Na área da Odontologia, a termografia ainda é pouco investigada. Alguns estudos foram realizados no diagnóstico dos distúrbios temporomandibulares (DTM) (HADDAD *et al.*, 2012; HADDAD *et al.*, 2014; HADDAD *et al.*, 2017; BARBOSA *et al.*, 2019; DE MELO *et al.*, 2019; HADDAD *et al.*, 2019) e estomatite protética (PREOTEASA *et al.*, 2010; IOSIF *et al.*, 2016). Nesse panorama, os estudos mencionados anteriormente apresentam discrepâncias em seus resultados no que concerne os DTM. Os estudos de Haddad *et al.* (2012; 2014; 2017; 2019) demonstram que a termografia pode ser empregada no método de avaliação das regiões musculares mastigatórias como auxílio no diagnóstico complementar de DTM. Já os estudos de Barbosa *et al.* (2020) relataram que a termografia infravermelha resultou em baixa área sob a curva, dificultando a diferenciação da DTM, e a revisão sistemática De Melo *et al.* (2019) concluiu que ainda faltam na literatura um número suficiente de estudos sobre a confiabilidade da termografia infravermelha para o diagnóstico de DTM. Já os estudos de Preoteasa *et al.* (2010) apresentaram que a termografia pode ser usada como método de avaliação de temperatura sob as próteses, correlacionando alterações patológicas da mucosa oral em relação à base da prótese de acrílico, porém com limitações quanto ao seu protocolo. Além disso, Iosif *et al.* (2016) revelaram que pacientes com estomatite protética associada à *Candida* têm uma temperatura mais alta em mucosa correspondente à área portadora da prótese, em comparação com aqueles com mucosa oral saudável. Portanto, mais estudos com amostras maiores, preferencialmente prospectivas, são necessários para avaliar se a termografia poderia ser utilizada como teste de triagem, diagnóstico ou monitoramento de distúrbios inflamatórios em

usuários de próteses removíveis, como estomatite protética associada a *Candida* e outras. Para as demais patologias que acometem o complexo maxilomandibular, como as lesões de lábio, temos a investigação de Kosut, Vejrosta e Stavratjev (1978) que avaliaram um paciente, com carcinoma de células escamosas de lábio inferior (CCELI). A correlação dos seus achados clínicos, histológicos e radiográficos com os da termovisão infravermelha revelou concordância em todos os casos no que diz respeito à localização do processo patológico, porém enfatizaram que a termovisão infravermelha não pretende substituir a investigação histopatológica, cujo significado no diagnóstico de neoplasias malignas continua a ser decisivo. E o trabalho de Paulino *et al.* (2019), que corresponde ao estudo piloto do nosso grupo de pesquisa.

Entre as lesões de lábio que podem ser diagnosticadas com o auxílio da termografia estão a QA e o CCELI. A QA é uma desordem potencialmente maligna que se desenvolve, principalmente, no lábio inferior e pode progredir para o CCELI (KIM *et al.*, 2019; MELLO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2020). A exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) é o principal fator etiológico dessas lesões, afetando principalmente homens de meia idade, de pele clara e especialmente aqueles com ocupação profissional relacionada à exposição ao sol (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2019; MELLO *et al.*, 2019; SENA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2020), como: agricultores, salva-vidas, trabalhadores da construção civil, pescadores, jardineiros, coletores de lixo e professores de Educação Física, que podem receber uma dose de radiação UV seis a oito vezes maior que trabalhadores de locais fechados (SILVA *et al.*, 2020). A QA é uma lesão inflamatória crônica do vermelhão do lábio com potencial de transformação maligna, que acomete principalmente homens brancos, na quarta e quinta décadas de vida e que realizam atividades relacionadas à exposição solar (LOPES *et al.*, 2015; LUPU *et al.*, 2018; SENA *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA BEZERRA *et al.*, 2019; SENA *et al.*, 2019; MELLO *et al.*, 2019; MORTAZAVI *et al.*, 2019). A exposição solar a longo prazo é considerada o principal fator etiológico da QA, o que pode causar danos irreparáveis à borda vermelha do lábio (LOPES *et al.*, 2015; LOPES *et al.*, 2016; GONZAGA *et al.*, 2018; LUPU *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA BEZERRA *et al.*, 2019; LOPES *et al.*, 2019; MORTAZAVI *et al.*, 2019; SANTANA *et al.*, 2020).

A apresentação clínica da QA é variável e inclui a presença de descamação, fissuras, áreas eritematosas que podem sangrar, manchas brancas e a perda de demarcação entre o vermelhão do lábio e a pele, além de sintomas como secura e dor (LOPES *et al.*, 2015; LUPU *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA BEZERRA *et al.*, 2019; MORTAZAVI *et al.*, 2019). A presença de ulcerações, nodularidade e endurecimento são indicativos de progressão para o CCE (LUPU *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA BEZERRA *et al.*, 2019; MELLO *et al.*, 2019; MORTAZAVI *et*

al., 2019). Em vista dessa apresentação clínica variável da QA, uma biópsia deve ser realizada para estabelecer o diagnóstico e as características histopatológicas que incluem elastose solar e alterações epiteliais displásicas de graus variados, bem como carcinoma *in situ*. Nessa situação a distinção diagnóstica entre essas lesões se torna ainda mais difícil (GONZAGA *et al.*, 2018; SENA *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA BEZERRA *et al.*, 2019; SENA *et al.*, 2019).

Nem sempre há correlação entre a aparência clínica e o padrão displásico epitelial, bem como não há aspectos clínicos específicos para distinguir QA de um CCELI precoce. Em razão disso, é importante enfatizar o valor da biópsia e a avaliação histológica dessa lesão para avaliar o grau de displasia epitelial e o padrão de invasividade inicial do carcinoma *in situ* (GONZAGA *et al.*, 2018; SENA *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA BEZERRA *et al.*, 2019; SENA *et al.*, 2019). Segundo a literatura, o grau da displasia epitelial, determinada pelo exame histopatológico, é o fator preditivo mais importante da transformação maligna (GONZAGA *et al.*, 2018; MULLER, 2018; LOPES *et al.*, 2019; RANGANATHAN, KAVITHA, 2019). Sendo a QA uma desordem passível de transformação maligna, em 3,07% dos casos (DANCYGER *et al.*, 2018), faz-se necessário seu diagnóstico precoce para que se diminua as chances de evolução para CCELI.

O CCELI é uma das neoplasias malignas mais frequentes da região bucomaxilofacial, correspondendo de 25 a 30% de todas as malignidades dessa região. (SANTOS *et al.*, 2014; DE AQUINO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2020). O CCELI acomete mais homens acima dos 60 anos de idade, com pele clara e que se expõem de forma crônica à radiação UV podendo resultar da evolução de lesões potencialmente malignas, como a QA, ou surgir como uma nova lesão (IRANI, 2016; MELLO *et al.*, 2019; MORTAZAVI *et al.*, 2019). O alcoolismo e o tabagismo associados à ação carcinogênica da radiação UV aumentam o risco de desenvolver essa malignidade (LOPES *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2020). Os sinais clínicos iniciais do CCELI podem incluir crostas ou ulcerações assintomáticas que podem ser bastante equivalentes às observadas na QA. Em estágios avançados, pode ocorrer uma úlcera exsudativa dolorosa, coberta de escamas e crostas, com bordas endurecidas e uma base infiltrada que não cicatriza (VIEIRA *et al.*, 2012; LOPES *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2020).

O prognóstico de pacientes com CCELI é bom quando a doença é diagnosticada precocemente, com taxas de sobrevida em cinco anos variando de 80% a 90% (GUTIÉRREZ-PASCUAL *et al.*, 2012; MELLO *et al.*, 2019). Embora as metástases linfonodais cervicais sejam identificadas em apenas 6,6 a 26,5% dos casos, somente 25 a 50% desses pacientes ainda estão vivos após 5 anos, indicando um mau prognóstico (SANTOS *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2017; ALAEDDINI, ETEMAD-MOGHADAM, 2018; SENA *et al.*, 2019).

O sistema de estadiamento clínico dos tumores (TNM), que avalia o tamanho do tumor (T), as metástases linfonodais regionais (N) e metástases à distância (M), é o padrão internacional para classificar tumores malignos em estágios e estimar a resposta clínica à terapia e sobrevida do paciente (LINDENBLATT *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2017; JESINGHAUS *et al.*, 2020). No entanto, alguns casos de CCE progridem para recidiva local e disseminação metastática, mesmo quando diagnosticados precocemente e tratados corretamente, levando à morte do paciente (SANTOS *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2017; JESINGHAUS *et al.*, 2020).

Diante disso, os esforços para melhorar o diagnóstico precoce de câncer são complexos e multifacetados, sendo imperativo que os sistemas de saúde tenham uma força de trabalho bem equipada e financiada para lidar com esse núcleo de atividade essencial. Já que a QA e o CCELI são um problema de saúde pública, torna-se preocupante a estimativa de 11.180 casos de câncer oral em homens e de 4.010 em mulheres no triênio 2020-2022, valores que corresponderão a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição, e 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira mais frequente entre todos os cânceres (BRASIL, 2019; SILVA *et al.*, 2020).

Em todo o mundo, 300.000 novos casos de CCE decorrente do epitélio da mucosa oral são vistos a cada ano, com um aumento recente e significativo na incidência que afeta particularmente os jovens. A fim de racionalizar as perspectivas sobre as estratégias preventivas no manejo do câncer oral, a compreensão da proliferação epitelial oral e variação da posição anatômica com conhecimento aprimorado da progressão das lesões potencialmente malignas e previsão do comportamento clínico, espera-se que estratégias preventivas racionalizadas possam ser direcionadas de forma adequada para auxiliar no diagnóstico precoce e tratamento de pacientes individuais com risco de carcinogênese (THOMSON, 2018).

Desse modo, a classificação histopatológica de malignidade proposta pela OMS, em 2005, baseou-se no grau de diferenciação celular e permitiu o agrupamento dessa neoplasia maligna em três categorias. Os CECs de cavidade oral puderam, então, ser classificados em pouco, moderadamente e bem diferenciados. Os bem diferenciados foram assim denominados quando sua arquitetura tecidual se assemelhou a um padrão normal de epitélio escamoso. Já aqueles que se mostraram pouco diferenciados, caracterizaram-se pelo predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas, bem como mínima ceratinização. Os CCEs moderadamente diferenciados apresentaram certo grau de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica e pouca ceratinização (BARNES *et al.*, 2005; SAWAZAKI-CALONE *et al.*, 2015; WAGNER *et al.*, 2017).

De acordo com os critérios descritos pela OMS (BARNES *et al.*, 2005), alguns casos foram graduados, Anneroth, Batsakis e Luna (1987), Bryne (1989), e Bryne (1992). Nesse sistema de classificação, uma pontuação de 1 a 4 foi atribuída a cada categoria e posteriormente adicionada. As categorias analisadas incluíram queratinização, pleomorfismo nuclear, número de mitoses, padrão e estágio de invasão e infiltração linfoplasmocitária em toda a espessura. Os casos foram então classificados da seguinte forma: grau I (6–12), grau II (13–18) e grau III (19–24).

Na classificação de Bryne (1989), uma pontuação de 1–4 foi atribuída à queratinização, pleomorfismo nuclear, ao número de mitoses, ao modo de invasão e à infiltração linfoplasmocitária, apenas na frente invasiva. Os casos foram então classificados da seguinte forma: grau I (5–10), grau II (11–15) e grau III (16–20). Já segundo Bryne (1992), o critério do número de mitoses foi excluído. E, os casos foram classificados da seguinte forma: grau I (4–8), grau II (9–12) e grau III (13–16).

Portanto, de acordo com os achados da literatura, a utilização da termografia, através do aprendizado de máquina, como ferramenta auxiliar no diagnóstico da QA e CCELI, seria de grande valia para os pacientes por permitir que seus diagnósticos ocorram em estágios iniciais resultando em menor morbidade no tratamento e melhor qualidade de vida. Como também, o custo do tratamento antineoplásico tornar-se menos oneroso para o sistema público de saúde.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estabelecer um método auxiliar ao diagnóstico diferencial da QA e CCELI a partir de imagens térmicas e comparação da performance de algoritmos de *machine learn*.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a amostra de acordo com os aspectos clínicos e demográficos (sexo, idade, raça, ocupação, uso de protetor labial e hábitos nocivos)
 - Diagnosticar, através de análise morfológica, os casos de QA e CCELI, seguindo a classificação da OMS (GALE *et al.*, 2005; EL-NAGGAR *et al.*, 2017);
 - Avaliar os aspectos termográficos das imagens de QA e CCELI, através de diferentes padrões de cores (RGB, YCbCr, HSV);
 - Avaliar diferentes classificadores (KNN, SVM e RND) para aprendizado de máquina e, consequentemente, identificação do tipo de lesão a partir das imagens térmicas.
-

3 METODOLOGIA

3.1 Considerações éticas

O presente estudo foi cadastrado na Base de Registros de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Plataforma Brasil) e aprovado pelo Comitê de Ética em Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento da Paraíba (CESED/PB), respeitando a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde, e aprovado segundo o Parecer nº. 3.201.711/ CAAE nº 98021418.6.0000.5175 (ANEXO A).

3.2 Caracterização do estudo

O estudo é do tipo observacional, transversal e analítico através da análise de imagens termográficas e achados morfológicos dos casos de QA e CCELI.

3.3 População

A população consistiu em todos os pacientes atendidos na clínica de Estomatologia e da Liga Interdisciplinar de Combate ao Câncer Oral (LINCCO), ambas lotadas no Departamento de Odontologia da UEPB, Campus I, Campina Grande, PB. As diretrizes STROBE para estudos observacionais e as diretrizes da Declaração de Helsinque também foram respeitadas durante a pesquisa (APÊNDICE A).

3.4 Amostra

Consistiu dos pacientes que apresentavam lesões de QA e CCELI atendidos na clínica de Estomatologia e da LINCCO. A amostra foi do tipo não-probabilística, obtida por conveniência, sendo dividida em 2 grupos: Grupo-teste – pacientes com diagnóstico clínico de QA (n=27) e pacientes com diagnóstico clínico de CCELI (n=6) e Grupo-controle – pacientes saudáveis, sem lesão em lábio (n=32). Os indivíduos saudáveis, que aceitaram participar da pesquisa, para compor o grupo-controle, corresponderam aos acompanhantes dos pacientes das Clínicas Escola do Curso de Odontologia, Campus I, UEPB.

3.4.1 Critérios de inclusão

Para o grupo-teste, foram selecionados os pacientes atendidos na clínica de Estomatologia e do LINCCO, que apresentaram apenas o diagnóstico clínico de QA e CCELI, antes da realização das biópsias. E para o grupo-controle, os pacientes que não possuíam lesões em lábio.

3.4.2 Critérios de exclusão

Pacientes que não apresentaram material biológico suficiente em bloco parafinado para a realização da análise morfológica.

3.4.3 Estudo clínico

Informações sobre o grupo-teste em relação ao sexo, idade, raça, ocupação, uso de protetor labial e hábitos nocivos foram obtidas dos prontuários das clínicas de Estomatologia e da LINCCO ambas lotadas no Departamento de Odontologia da UEPB, Campus I, Campina Grande, PB. Já para o grupo-controle, foi preenchida uma ficha própria do laboratório de Termografia, lotado no Departamento de Odontologia da UEPB, Campus I, Campina Grande, PB.

3.5 Análise termográfica

3.5.1 Instrumento de coleta de dados

As imagens clínicas foram obtidas utilizando a câmera Canon EOS REBEL T5®, e as imagens termográficas adquiridas utilizaram a câmera FLIR T650sc®. A imagem digital é captada pela câmera do termógrafo que faz um mapeamento térmico da pele com precisão de 0,03°C.

3.5.2 Procedimento de coleta de dados

A aquisição das imagens termográficas foi realizada conforme os parâmetros indicados no quadro 1 abaixo:

Quadro 1. Parâmetros de calibração

Parâmetro	Padrão	Erro Associado
Temperatura	23°C	1°C
Tempo de espera prévio	15min	-
Umidade	60%	1%
Distância paciente/câmera	30cm	-
Campo de visão (FOV)	25° x 19°	-
Resolução	640 x 480	-

Fonte: Própria.

O teste termográfico foi realizado no Laboratório de Termografia (lotado no Departamento de Odontologia da UEPB, Campus I, Campina Grande, PB), no intervalo de tempo das 9h às 11h, em sala com cerca de 14 m², com temperatura de 20–23°C, umidade do

ar de 45–60%, mensurada por meio de um Termômetro Higgro Digital (Minipa MT-242)® posicionado próximo ao paciente durante a aquisição de imagens (BARBOSA *et al.*, 2020). Devido à liberação de calor, dispositivos eletrônicos foram posicionados a pelo menos 2 m de distância do paciente. Superfícies refletoras foram cobertas com têxteis escuros opacos. Fontes de luz artificial foram deixadas baixas. Após observações e levando em consideração o tamanho da sala, foi respeitada uma distância de 30 cm entre o paciente e a câmera, como mostra o esquema da figura 6.

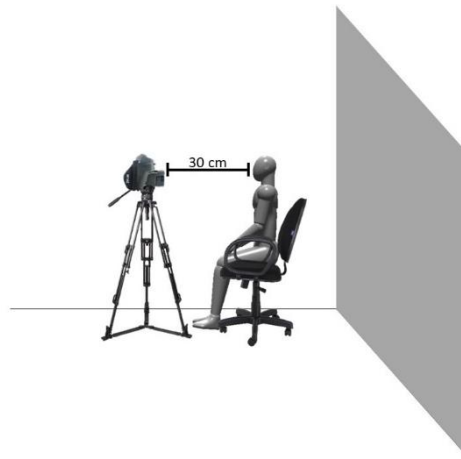


Figura 6. Esquema da distância utilizada entre a câmera e o lábio do voluntário. Fonte: Própria.

O manejo do paciente seguiu os preparos prévios indicados pela “*Guidelines for oral systemic thermography*” da *American Academy of Thermology* (SCHWARTZ *et al.*, 2019), tais como, evitar agentes tópicos, como cremes, talcos, perfumes e maquiagens no dia do exame. É preferível também que o paciente higienize bem a pele para que a imagem não seja afetada, aumentando a confiabilidade dos dados registrados. Também é necessário evitar fumo e banhos muito quentes com menos de 2h antes da realização do exame e não estar em jejum por mais de 3h. Não ingerir substâncias que alterem a função simpática antes do exame termográfico, como anti-hipertensivos ou estimulantes como álcool ou cafeína, descongestionantes nasais, analgésicos anti-inflamatórios, corticoide e não realizar exercícios vigorosos.

A termografia foi realizada após 15 minutos de descanso no Laboratório de Termografia para termorregulação no ambiente de testes. Posteriormente, foi solicitado aos voluntários para se sentarem em uma cadeira sendo instruídos a manterem uma postura estática (evitar movimentos) e usar respiração nasal (ou seja, inspiração e expiração). O exame termográfico foi constituído por aquisições frontais com a mesma janela térmica (24°C) (FIGURA 7).

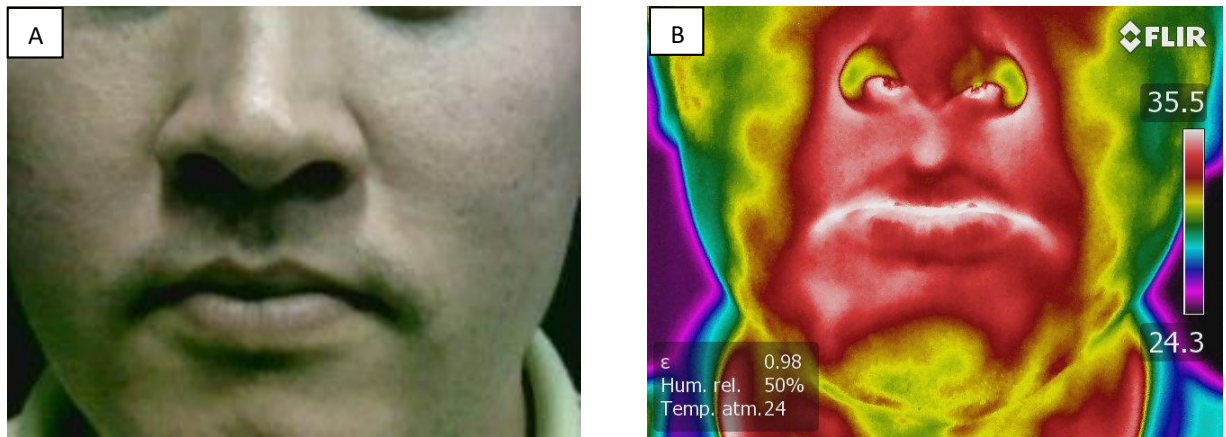


Figura 7. Imagens do lábio inferior. A – Imagem digital; B – Imagem termográfica. Fonte: Própria.

3.5.3 Processamento das imagens

Todas as imagens térmicas adquiridas foram processadas e avaliadas no Laboratório de Informática do Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde (NUTES) – UEPB. Essas imagens passaram pela etapa de processamento, conforme mostra o fluxograma abaixo (FIGURA 8):

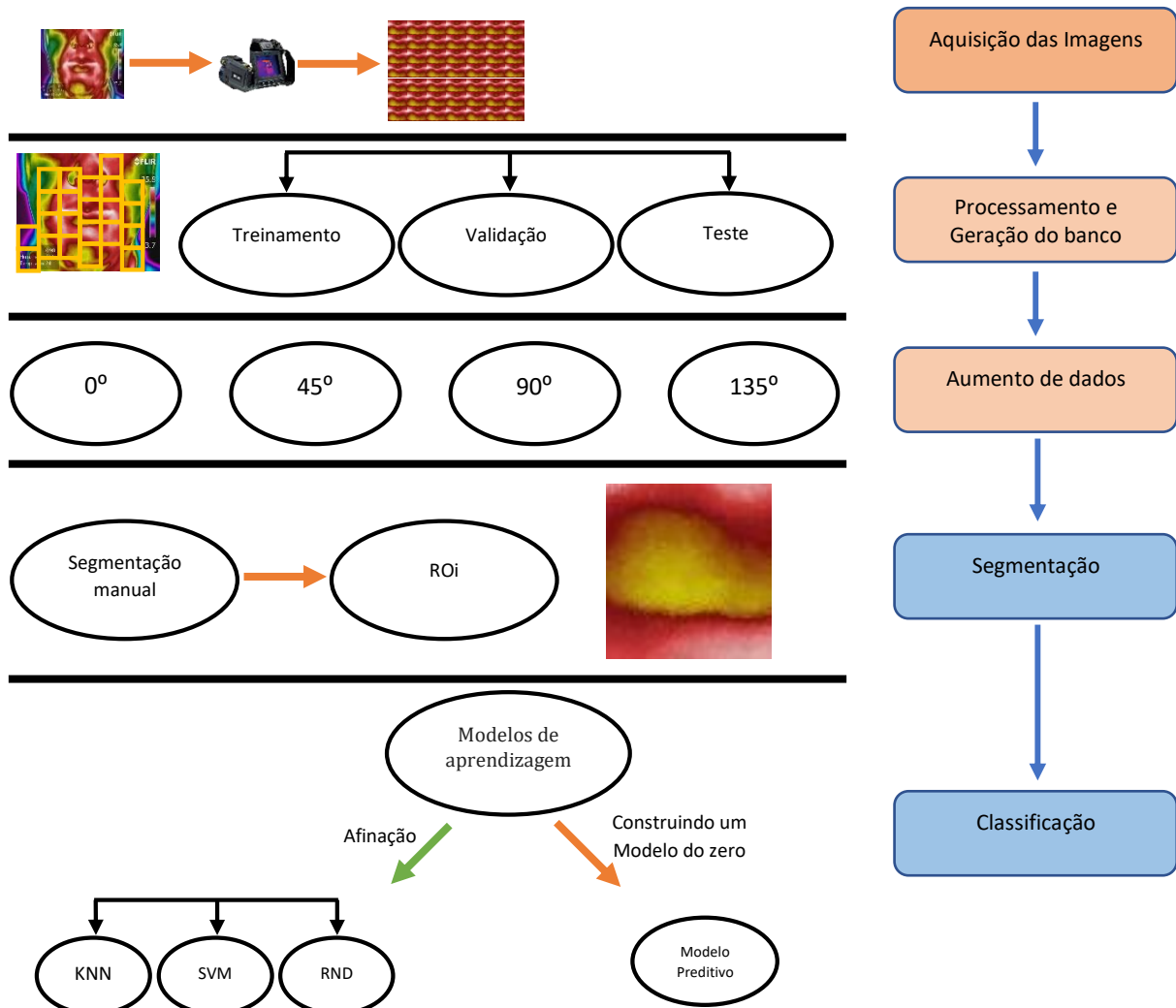


Figura 8. Fluxograma para análise das imagens térmicas. Fonte: Adaptado de Das, Hussain, Mahanta (2020).

3.5.3.1 Descrição dos dados

Para esta pesquisa foram utilizados 65 casos divididos em dois grupos: grupo-teste (33 indivíduos com lesões em lábio) e grupo-controle (32 indivíduos sem lesões em lábio). As imagens obtidas foram utilizadas em diferentes ângulos, ampliando o banco para um conjunto de 78 imagens, sendo 08 de CCELI, 38 de QA e 32 de controle. Esse conjunto foi dividido, aleatoriamente, em dois grupos, um para o estágio de aprendizagem do algoritmo (treinamento e teste) e outro para a etapa de avaliação do modelo (validação).

O conjunto de imagens para avaliação do modelo só foi utilizado após a conclusão do aprendizado. Esse conjunto que simulou a entrada de novas imagens e comprovou a eficiência do modelo. Para cada imagem, foram extraídos nove vetores de atributos descritos nos tópicos a seguir. Desses vetores, 75% foram utilizados para treinamento e 25% para testes.

3.5.3.2 Processamento

3.5.3.2.1 Segmentação

Para definir a RoI, foi adotada a segmentação manual, isolando apenas a área dos lábios, acometida pelas lesões, com o intuito de preservar apenas a região relevante dos lábios e descartar áreas com potencial de interferência na classificação, como lesões na pele ou pelos faciais, como exemplificado na figura 9.

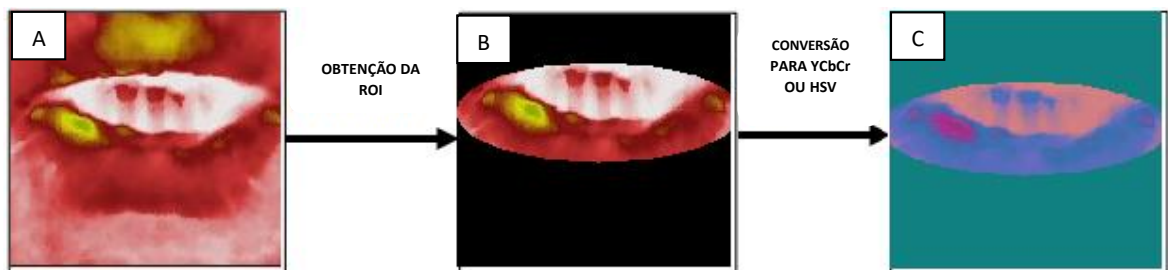


Figura 9. Etapa de segmentação da RoI. A – Segmentação manual; B – Obtenção da ROI; C – Conversão para o padrão de cor selecionado. Fonte: Adaptado de PAULINO *et al.*, 2019.

3.5.3.2.2 Aprimoramento do RoI

Após a segmentação do RoI, destacaram-se as características da região lesada (PAULINO *et al.*, 2019), utilizando a conversão do padrão de cor RGB para YCbCr, com base no fato de que a pele tem alta incidência de cor vermelha e baixa incidência de cor azul.

As áreas afetadas pelo CCELI, nesse padrão são facilmente percebidas via histograma, por exemplo, o que facilita a segmentação por técnica de limiarização. No entanto, durante o

desenvolvimento desta pesquisa, observou-se que a norma HSV proporciona um melhor aprimoramento da região lesada na imagem térmica, como mostra a imagem abaixo (FIGURA 10):

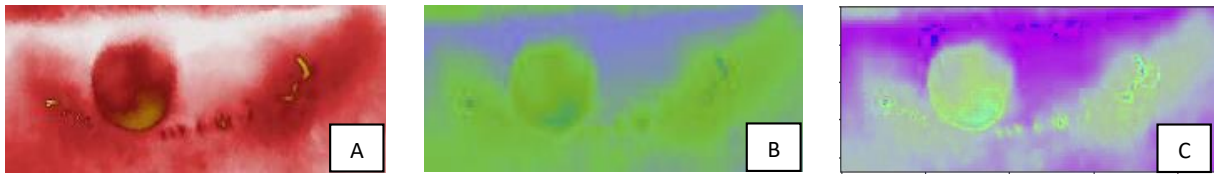


Figura 10. Aprimoramento da RoI de acordo com os padrões de cores. A – Padrão de cor RGB; B – Padrão de cor YCbCr; C – Padrão de cor HSV. Fonte: Própria.

3.5.3.2.3 Padrão de cor HSV

De acordo com Chun *et al.* (2014), após a segmentação foi adotada a combinação do sistema RGB e do modelo de cor com valor de saturação de matiz (HSV). Já que no modelo de cor HSV, é mais semelhante à visão humana do que o modelo de cor RGB, o canal H corresponde ao valor de cor, o canal S corresponde à cromaticidade e o canal V corresponde ao brilho. Dessa forma, a diferença na detecção de cores em áreas afetadas pelo CCELI e QA, pode ser facilmente percebida pelo histograma, o que facilita a segmentação pela técnica de limiarização. Para melhorar o processamento de imagens, foram aplicados a equalização adaptativa do histograma com contraste limitado (CLAHE). CLAHE é uma técnica amplamente utilizada para melhorar o contraste de imagens de baixa densidade, segmentando o histograma original em sub-histogramas com referência ao nível de brilho aplicando a equalização do histograma. Conseqüentemente, o efeito da iluminação variável é restrito à região local, de modo que a amplificação excessiva é eliminada, e as características das regiões de histograma de baixa densidade são claramente definidas. Para eliminar o ruído do sinal, foi adotado um filtro médio e binarização usando o limiar de Otsu na imagem de fundo, conforme metodologia proposta por Chun *et al.* (2014). Com exceção do sistema RGB, os outros algoritmos foram estratégias utilizadas pela primeira vez para detectar CCELI e QA.

3.5.3.2.4 Atributos de textura

Para treinar os modelos, foram utilizados atributos de textura, obtidos por meio de método estatístico em matriz de coocorrência que consiste em uma contagem de quantas combinações de diferentes níveis de cinza ocorrem em uma imagem, ou seja, uma matriz de coocorrência é uma tabulação de quantas combinações diferentes de valores de intensidade dos pixels (níveis de cinza) ocorrem em uma imagem, sendo empregada para

caracterizar texturas em uma imagem através de um conjunto de estatísticas para as ocorrências de cada nível de cinza em pixels diferentes ao longo de diferentes direções (GONZALEZ, WOODS, 2002; SIQUEIRA, SCHWARTZ, PEDRINI, 2013). Nove atributos foram escolhidos: contraste, correlação, energia, homogeneidade, entropia, média, curtose, assimetria e desvio padrão. Para aumentar o banco de dados e ampliar a capacidade de generalização dos modelos, foram obtidas quatro matrizes de coocorrência para cada imagem, em diferentes ângulos: 0° , 45° , 90° e 135° . Assim, com nove atributos para cada matriz, o banco de dados foi ampliado em 4 vezes (FIGURA 11). Em resumo, o banco de dados extraído corresponde a 312 amostras.

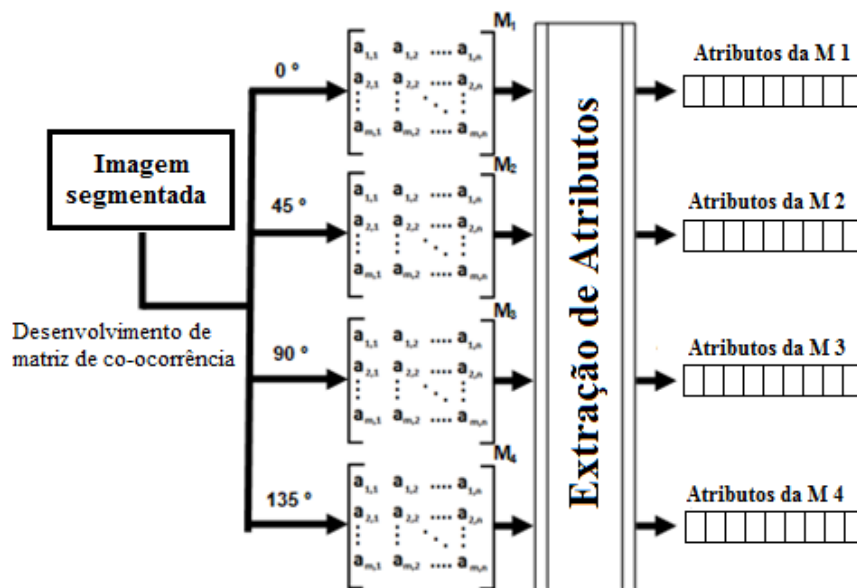


Figura 11. Esquema exemplificando as etapas da extração de atributos. Fonte: Paulino *et al.*, 2019.

3.5.3.2.5 Ajustes de base

Um dos passos mais importantes na organização dos dados é a normalização. Em geral, os algoritmos de aprendizado de máquina não têm um bom desempenho quando há uma grande diferença de escala entre os atributos de entrada. Dessa forma, foi realizada a normalização, na qual, por meio de uma operação aritmética, os valores foram deslocados e redimensionados para que ficassem entre 0 e 1. Após a normalização, aplicou-se a redução da dimensionalidade, o que melhorou a qualidade da classificação extraindo variáveis relevantes das originais. Nesta pesquisa, foi adotado o método PCA (*Principal Component Analysis*) que sumariza os dados que contêm muitas variáveis por um conjunto menor, a partir do conjunto original. É um método estatístico linear que encontra os autovalores e autovetores da matriz de covariância dos dados e se pode realizar a redução dimensional dos dados e analisar os padrões principais de

variabilidade presentes. A PCA também tem por finalidade separar uma informação importante da redundante e aleatória e é muito utilizada em algoritmos de compressão de imagens. A característica básica da PCA é a redução do espaço necessário para a representação da imagem, objetivando substituir um conjunto de variáveis correlacionadas por um conjunto de novas variáveis não correlacionadas, sendo essas, combinações lineares das variáveis iniciais e colocadas em ordem decrescente de suas variâncias (SANTO, 2012; BAI *et al.*, 2013).

A aplicação do PCA produziu uma base mais concisa, com o mesmo número de amostras (312), mas com um vetor muito menor de atributos por amostra. Agora, com o banco de dados pronto, ele foi dividido em duas partes, seguindo o método *hold-out*, com 75% para treinamento e 25% para testes. É importante ressaltar que com a adoção da estratificação para esse particionamento, a proporcionalidade da aprendizagem do modelo para todas as classes é garantida. Para o conjunto de 75% das amostras destinadas ao treinamento, utilizou-se a validação cruzada, que é um método de reamostragem aplicado no aprendizado de máquina e que consistiu em utilizar várias combinações do mesmo banco de dados durante o treinamento de um modelo. Esse método foi extremamente útil para aumentar a generalidade do modelo. Nesta pesquisa, foram definidas 10 iterações para reamostragem da base de treinamento/teste por validação cruzada.

3.5.3.2.6 Classificação

Um passo anterior à classificação foi analisar as correlações entre as variáveis preditoras. Esta análise foi realizada no conjunto de dados obtido sucedido à aplicação do PCA. As técnicas de classificação foram escolhidas por meio dos resultados obtidos no estudo de Paulino *et al.* (2019). Na pesquisa, foram adotadas as técnicas KNN e SVM (JIANG *et al.*, 2020), ambas fáceis de implementar e bem disseminadas no meio do aprendizado de máquina. No entanto, como diferencial e principal contribuição, foi implementado um classificador com redes neurais densas. Os classificadores foram treinados em diferentes cenários e métrica. E para avaliar e comparar os resultados foram utilizadas as métricas de precisão, sensibilidade e acurácia. Os modelos foram implementados conforme descrito abaixo:

3.5.3.2.6.1 Classificador 1: KNN

k-Nearest Neighbors (KNN) visa determinar o rótulo de classificação de uma amostra com base em amostras vizinhas. O valor do kernel corresponde ao número de vizinhos que o algoritmo deve considerar para realizar a classificação. Para a construção desse modelo, utilizou-se o kernel = 1. Esse valor foi definido após a execução iterativa da classificação

variando o k (kernel) de 1 a 35 e comparando a precisão do modelo em cada valor k . A precisão da base de teste foi próxima de 90%, conforme figura 12.

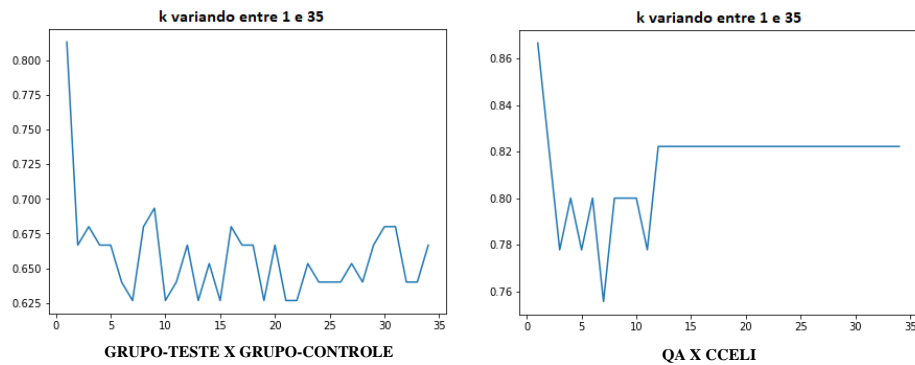


Figura 12. Classificador KNN. Precisão da base de teste. Fonte: Própria.

3.5.3.2.6.2 Classificador 2: SVM

Na técnica SVM, as classes foram separadas por uma linha denominada fronteira de decisão e o espaço entre as classes deve ser o maior possível. Quanto maior o espaço da fronteira de decisão melhor a classificação do modelo. Devido a não linearidade dos dados utilizados nesta pesquisa, foi utilizada uma função polinomial de grau 3 para definir a fronteira de decisão. Foram testados ainda polinômios de graus diferentes, mas não houve ganho na acurácia nessa abordagem.

3.5.3.2.6.3 Classificador 3: RND

Além dos modelos já implementados, foi criado um modelo utilizando redes neurais devido aos recentes avanços obtidos com técnicas dessa natureza nas últimas décadas sob a perspectiva do aprendizado de máquina. Nesse sentido, foram adotadas RNDs, cuja arquitetura está descrita na figura 13.

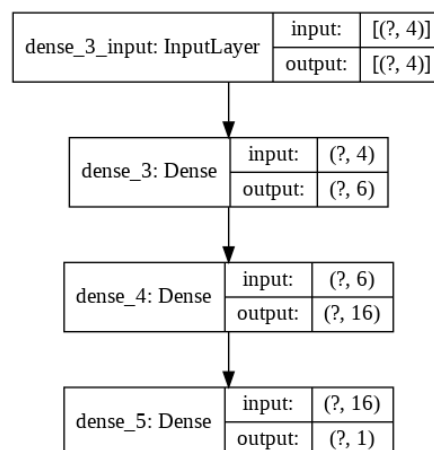


Figura 13. Representação gráfica das camadas da rede neural densa. Fonte: Própria.

3.6 Análise morfológica

As amostras selecionadas foram fixadas em formol a 10% e incluídas em parafina, sendo submetidas a cortes com 5µm de espessura, os quais foram estendidos em lâminas de vidro e submetidos à coloração de rotina com hematoxilina e eosina. Sob microscopia de luz (Panthera L, Motic North America, Richmond, BC - Canada), dois examinadores previamente treinados realizaram a análise morfológica.

Para as QAs, os espécimes foram avaliados quanto à presença e ao grau de displasia epitelial, com base nos aspectos arquiteturais e citológicos, sendo classificadas seguindo as recomendações propostas pela OMS (GALE *et al.*, 2005) como: sem displasia, displasia leve, displasia moderada e displasia severa (QUADRO 2). Já para os casos de CCELI, também foram utilizados os critérios descritos pela OMS (GALE *et al.*, 2005; EL-NAGGAR *et al.*, 2017), sendo classificados em: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pobremente diferenciado (QUADRO 3).

Quadro 2. Alterações arquiteturais e citológicas utilizadas para o diagnóstico da displasia epitelial e sua classificação de acordo com o grau.

Alterações arquiteturais e citológicas utilizadas para o diagnóstico da displasia epitelial	
Arquiteturais	Citológicas
<ul style="list-style-type: none"> Estratificação epitelial irregular; 	<ul style="list-style-type: none"> Variação anormal do tamanho do núcleo (anisonucleose);
<ul style="list-style-type: none"> Perda de polaridade das células basais; 	<ul style="list-style-type: none"> Variação anormal na forma do núcleo (pleomorfismo nuclear);
<ul style="list-style-type: none"> Projeções epiteliais em forma de gota; 	<ul style="list-style-type: none"> Variação anormal no tamanho da célula (anisocitose);
<ul style="list-style-type: none"> Aumento do número de figuras de mitose; 	<ul style="list-style-type: none"> Variação anormal na forma da célula (pleomorfismo celular);
<ul style="list-style-type: none"> Mitoses superficiais anormais; 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da relação núcleo/citoplasma;
<ul style="list-style-type: none"> Disceratose (ceratinização pré-matura em células individuais); 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do tamanho nuclear;
<ul style="list-style-type: none"> Pérolas de ceratina no interior das cristas epiteliais. 	<ul style="list-style-type: none"> Figuras atípicas de mitose; Aumento do número e tamanho dos nucléolos; Hipercromatismo.
Classificação da displasia epitelial	
Grau	Características
Leve	Alterações arquiteturais limitadas ao terço inferior do epitélio, ou que se estendem ao terço médio, acompanhadas de mínima atipia citológica;
Moderada	Alterações arquiteturais estendem-se até o terço médio do epitélio, acompanhadas de atipias citológicas em quantidade moderada;
Severa	Alterações arquiteturais em mais de 2/3 do epitélio, acompanhadas de atipias citológicas, ou que se estendem ao terço médio do epitélio e são acompanhadas por marcantes atipias citológicas.

Quadro 3. Sistema de gradação histopatológico de malignidade.

Sistema de gradação histopatológico de malignidade	
Bem diferenciado	<ul style="list-style-type: none"> • Semelhante ao epitélio escamoso normal; Ninhos, cordões e ilhas de células grandes com citoplasma rosa; • Pontes intercelulares proeminentes e núcleos redondos, que podem não ser obviamente hipercromáticos; • Células disqueratóticas e pérolas de ceratina proeminentes.
Moderadamente diferenciado	<ul style="list-style-type: none"> • Pleomorfismo nuclear distinto e atividade mitótica, incluindo mitoses atípicas, bem como redução da queratinização. • Ninhos, cordões e ilhas de células grandes com citoplasma rosa; • Pontes intercelulares proeminentes e núcleos redondos, que podem não ser obviamente hipercromáticos; • Pérolas de ceratina proeminentes.
Pobrememente diferenciado	<ul style="list-style-type: none"> • Predominância de células imaturas, acompanhadas por numerosas mitoses típicas e atípicas e queratinização mínima; • Proliferação de células epidermóides com projeções irregulares ou em forma de dedo ou pequenas ilhas e células individuais dispersas na frente invasora; • Pontes intercelulares proeminentes e núcleos redondos, que podem ser obviamente hipercromáticos; • Pérolas de ceratina proeminentes; • Estroma desmoplásico significativo com resposta inflamatória do hospedeiro pode ser encontrado em torno de ninhos de células tumorais invasoras; • A mucosa adjacente frequentemente mostra vários graus de displasia epitelial; • Invasões perineurais e linfovasculares.

3.6 Análise estatística

Para o desenvolvimento do algoritmo foi utilizada a linguagem *Python*, que é a mais preconizada para pesquisas com aprendizagem de máquina. Além disso foram utilizadas as bibliotecas *Panda*, para tratamento e análise de dados, e *Scikit learn* para aprendizagem de máquina.

As imagens foram agrupadas e avaliadas em duas etapas. Em primeiro lugar foram agrupadas em pacientes com lesão em lábio (QA e CCELI) e pacientes saudáveis (grupo-controle). E depois em pacientes com lesões de QA e de CCLEI.

Para a análise dos padrões de cores (RGB, YCbCr e HSV), foram levadas em consideração as diferenças nas detecções das cores, observadas através do histograma, com *threshold* entre 75 e 100, em uma escala de 0 a 255.

Para a análise dos classificadores (KNN, SVM e RND) entre os grupos, foi feita uma matriz de confusão, levando em consideração três métricas: precisão, sensibilidade e acurácia.

ARTIGO

4 ARTIGO

4.1 APRESENTAÇÃO

O projeto de pesquisa foi desenvolvido e aprovado por qualificação do Programa de Pós-Graduação da UEPB. Mediante execução desse projeto, um artigo é apresentado nesta tese: **“Use of thermography in the diagnosis of actinic cheilitis and lower lip squamous cells carcinoma using machine learning”**.

O artigo será submetido ao periódico *Dento-Maxillo-Facial Radiology* (ISSN: 0250-832X; Fator de impacto: 1.796; Qualis /Referência A2) e será colocado nas normas após avaliação da banca. As normas para submissão de trabalhos ao referido periódico são apresentadas no Anexo B.

4.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO

Use of thermography in the diagnosis of actinic cheilitis and lower lip squamous cells carcinoma using machine learning

Running title: Thermography on the diagnosis of lip lesions

Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves¹, José Eraldo Viana Ferreira¹, Jose Alberto Souza Paulino², Alanne Vandreia da Silva Alves³, Robson Pequeno de Sousa³, Katia Elizabete Galdino³, Daniela Pita de Melo¹, Cassiano Francisco Weege Nonaka¹, Pollianna Muniz Alves¹

¹Department of Dentistry, State University of Paraíba, Campina Grande - PB, Brazil.

²Computer Science Department, Federal University of Campina, Grande Campina Grande-PB, Brazil.

³Center of Strategical Health Technologies, State University of Paraíba, Campina Grande- PB, Brazil.

Corresponding author:

Pollianna Muniz Alves

Address: State University of Paraíba. Department of Dentistry. Post Graduate Program in Dentistry. Rua das Baraúnas, 351 - Bairro Universitário – 58429-500 - Campina Grande, PB – Brasil. Phone: (83) 3315-3471.

Email: pmunizalves@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of the infrared thermography for diagnosis of actinic cheilitis (AC) and lower lip squamous cell carcinoma (LLSCC) through machine learning.

Methods: Sample consisted of 65 individuals, divided in 2 groups: test group (with AC or LLSCC) and control group (without AC or LLSCC). Thermographic images were obtained using the FLIR T650sc® camera. Using a co-occurrence matrix, final sample corresponded to 312 thermographic images. *Python* language was used to development of algorithm. For machine learning, three classifiers were used (KNN, SVM and DNN). Panda library was used for data analysis, and *Scikit learn* for machine learning. Confusion matrix was used to assess accuracy, sensitivity and precision.

Results: Among classifiers evaluated, DNN classifier showed highest accuracy between test and control group (97.33%), and between AC and LLSCC (95.55%). DNN classifier exhibited only 6.4% false negatives to test group and none to control group. Between AC and LLSCC, DNN classifier exhibited non false negative to AC and only 2.5% false negatives to LLSCC.

Conclusions: Through machine learning, using the DNN classifier, infrared thermography can be used as health technology for diagnostic assistance AC and LLSCC. Such technology can bring numerous benefits, such as the early diagnosis of potentially malignant lesions and malignant neoplasms, which would reduce public health expenses in the treatment of these morbidities.

Keywords: actinic cheilitis, lip cancer, thermography, diagnosis, machine learning.

Introduction

Infrared thermography has been widely used in medicine and is a non-invasive and non-ionizing imaging technique (VILLA, ARTEAGA-MARRERO, RUIZ-ALZOLA, 2020). Distribution of thermal radiation from the body surface is mapped in the form of images and provides a dynamic assessment of the skin's microcirculation in real time (TSAI HAMBLIN, 2017; MAGALHAES; VARDASCA, MENDES, 2018; HADDAD et al., 2019; VILLA, ARTEAGA-MARRERO, RUIZ-ALZOLA, 2020). Recognition of infrared thermography as an auxiliary diagnostic tool started in 1987 by the American Medical Association and in 2010 it was certified by the American Academy of Medical Infrared Imaging (BARDHAN et al., 2015).

Thermography data can add valuable information to complement scientific and medical research (VILLA, ARTEAGA-MARRERO, RUIZ-ALZOLA, 2020). Qualitative and quantitative changes in thermal patterns have been reported as indicators of changes in metabolism, hemodynamics or neuronal thermoregulatory processes in the Regions of Interest (RoI) (ISHIMARU, ISHIMARU, 2020). Expressions to designate whether a RoI is hyperheated or hypoheated are, respectively, hyper or hyporradiate (TSAI, HAMBLIN, 2017). Thus, to evaluate a segmentation process that identifies correctly the RoI is an important requirement for the resulting information to be reliable. (DAS *et al.*, 2019). After the correct selection of RoI, processing and analysis of thermal images can be done through machine learning, which represents one of the fields of artificial intelligence (AI).

Infrared thermography has been used for the diagnosis of vascular alterations (DENG *et al.*, 2018), rheumatic diseases (WILKINSON *et al.*, 2018), diabetes (GATT *et al.*, 2018) and breast cancer (EKICI; JAWZAL, 2020). In the dentistry, infrared thermography is still few investigated. Some studies have been conducted in the diagnosis of temporomandibular disorders (BARBOSA *et al.*, 2020; DE MELO *et al.*, 2019; HADDAD *et al.*, 2019) and prosthetic stomatitis (PREOTEASA *et al.*, 2010; IOSIF *et al.*, 2016). However, these results found are still little conclusive. For the other pathologies that affect the maxillomandibular complex, such as lesions of the lip, we have the investigation by Kosut, Vejrosta and Stavratjev (1978) who evaluated a patient with squamous cell carcinoma of the lower lip (CCELI). The correlation of their clinical, histological and radiographic findings with those of the infrared thermovision revealed agreement in all cases with regard to the location of the pathological process, but emphasized that the infrared thermovision is not intended to replace histopathological investigation, whose significance in the diagnosis of neoplasms malignant

diseases remains decisive. And work of Paulino *et al.* (2019), which corresponds to the pilot study of our research group.

Among these lip lesions are actinic cheilitis (AC) and lower lip squamous cell carcinoma (LLSCC). AC is a potentially malignant disorder, which develops mainly in the lower lip, and can progress to LLSCC (LUPU *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). Chronic exposure to ultraviolet radiation is the main etiological factor for both. AC and LLSCC mainly affect middle-aged white men and especially those with professional occupation related to sun exposure (DANCYGER *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). For example, individuals who work outdoors, lifeguards, construction workers, fishermen, gardeners, garbage collectors and physical education teachers, among others. Such individuals may receive a dose of ultraviolet radiation six to eight times higher than that of indoor workers (SILVA *et al.*, 2020).

Clinical findings of AC are variable and includes peeling, fissures, erythematous areas, white spots and the loss of demarcation between vermilion of the lip and skin, in addition to symptoms such as dryness and pain (DE SANTANA SARMENTO *et al.*, 2014; LUPU *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). Presence of ulcerations, nodularity and hardened areas are indicative of progression to LLSCC (LUPU *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). Due to these variable clinical findings of AC, a biopsy must be performed to establish the diagnosis. Morphological aspects can include solar elastosis and dysplastic epithelial changes of varying degrees, as well as carcinoma in situ, in this situation the diagnostic distinction between these lesions becomes even more difficult (SILVA *et al.*, 2020).

LLSCC is one of the most common neoplasms of the maxillofacial region, corresponding to 25 to 30% of all cases of squamous cell carcinoma (SILVA *et al.*, 2020). Initial clinical signs of LLSCC can range from asymptomatic scabs to a painful, exudative ulcer covered with scabs, with hardened edges and an infiltrated base that does not heal. (SILVA *et al.*, 2020). When diagnosed at an early stage, it has a good prognosis, where more than 90% of patients have survival in more than 5 years and can be reduced to 30% in cases of patients with metastases in cervical lymph nodes, which configures a worse prognosis. (DE AQUINO MARTINS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). Based on this context, our aim was evaluated the possible use of infrared thermography, using machine learning, as an auxiliary tool in the diagnosis of AC and LLSCC. Such a method can be of great value to patients and public health, as it allows their diagnoses to occur in the early stages.

Materials and methods

Study design and ethical approval

This retrospective and cross-sectional study included 65 individuals divided into 2 groups: test group (33 individuals with lip lesions) and control group (without lip lesions). Clinical, morphological and thermographic findings of test group were considered. Patients with AC and LLSCC were recruited at reference service in Stomatology, from state of Northeastern Brazilian, and evaluated by experienced oral pathologist and stomatologist. The inclusion criteria for the test group were individuals who had a clinical diagnosis of AC and LLSCC, and subsequently underwent an incisional biopsy for confirmation. Exclusion criteria were specimens without representative tissue for microscopy analysis. Control group individuals had a healthy lip region. All patients with AC were diagnosed and treated at reference service in Stomatology, and patients with LLSCC were referred to treatment at oncology reference hospital. The study was approved by the Research Ethics Committee (Approval No. 3.201.711). Patient anonymity was guaranteed according to the Helsinki Declaration.

Obtaining of thermographic images

For obtaining of thermographic images, all individuals followed guidelines proposed by our Infrared Thermographic Laboratory and recommended by The American Academy of Thermology (BARBOSA *et al.*, 2019). In day of the exam the individuals were oriented to avoid smoking, alcohol drinks, and coffee, bath with hot water at least 2 hours before, use on face of creams, perfumes, and make up. Also, too physical activity. Thermographic exams were performed in a room with artificial fluorescent lighting and air conditioner to preserve the room temperature at $23 \pm 1^\circ\text{C}$, and the relative humidity between 40% to 60%, measured by means of a Digital Hygro Thermometer (Minipa MT-242[®]) positioned closer to the patient during image acquisition (BARBOSA *et al.*, 2020).

A FLIR T650sc[®] hand-held camera with infrared sensor, 25 mm lens and spatial resolution of 640x480 pixels was used to acquisition of thermographic images. This camera was supported on a tripod and activated 15 minutes before to balance the temperature, according to the manufacturer's recommendations. The emissivity of the skin previously configured on the machine was 0.98, and camera to patient distance was 30 cm (HADDAD *et al.*, 2019; BARBOSA *et al.*, 2020). Acquisitions of the images were frontal plan. Patient remained seated in a chair for 15 minutes before the acquisition thermographic images, with a Sagittal Plane

perpendicular to ground and Camper Plan (tragus of the ear to the ala of the nose) parallel to the ground (Figure 1).

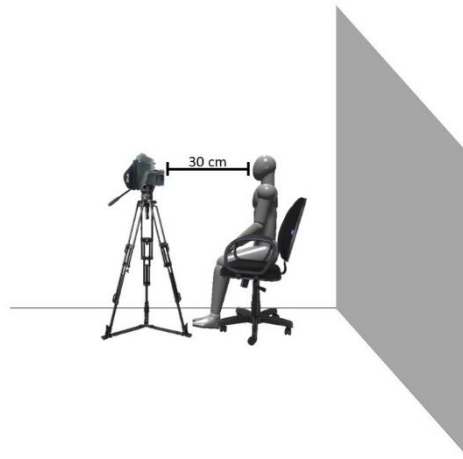


Figure 1. Scheme of the distance used between the camera and the volunteer's lip. Autorship: Own.

Processing of thermographic images

All thermographic images were obtained through the following phases of processing, that were described below and as shown in the flowchart of the figure 2.

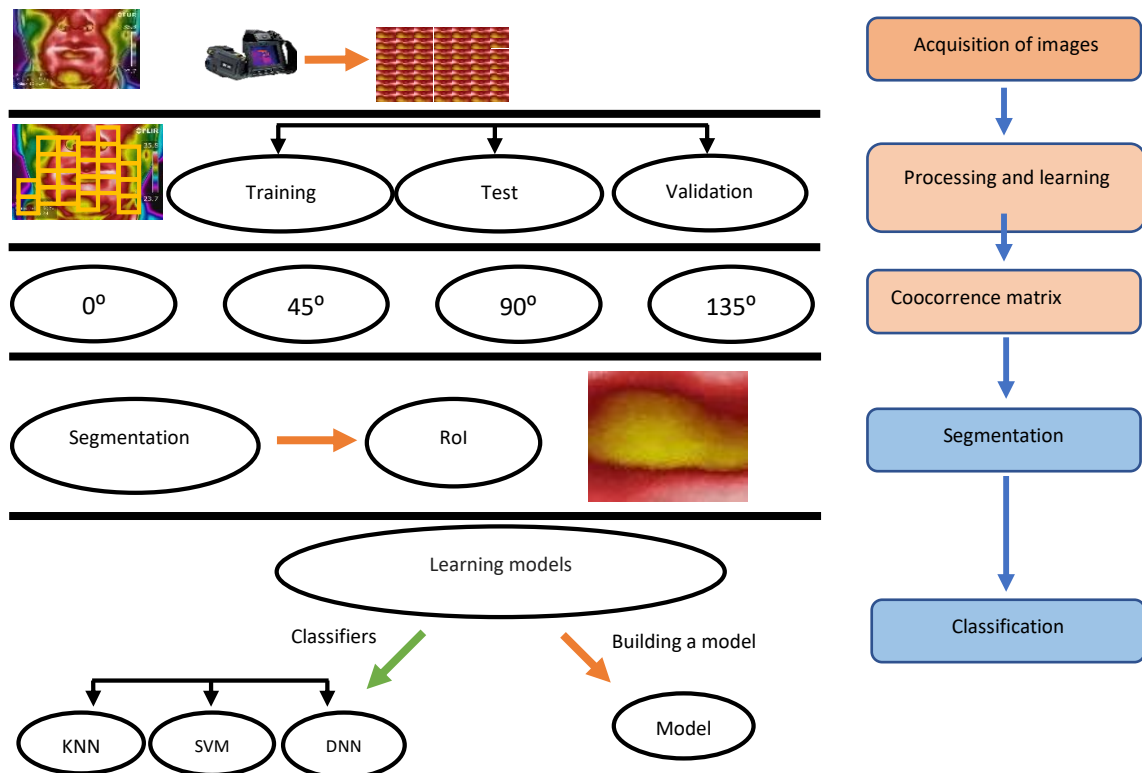


Figure 2. Flowchart for analyzing thermal images. Autorship: Adapted from DAS, HUSSAIN, MAHANTA (2020).

It was evaluated 65 individuals, grouped in LLSCC (06 cases), AC (27 cases) and control (32 cases) (Figure 3). Images of the same individuals were used in different angles, expanding the database to a set of 78 images. This set was randomly divided into two groups for processing: one group for algorithm learning stage (training and test) and the other group for model evaluation stage (validation). Set of images for validation was used after the algorithm learning to be completed. This set proves the efficiency of the model. For each image, nine attribute vectors were extracted, and on the final were obtained 312 images. Of these vectors, 70% were used for training and 30% for testing.

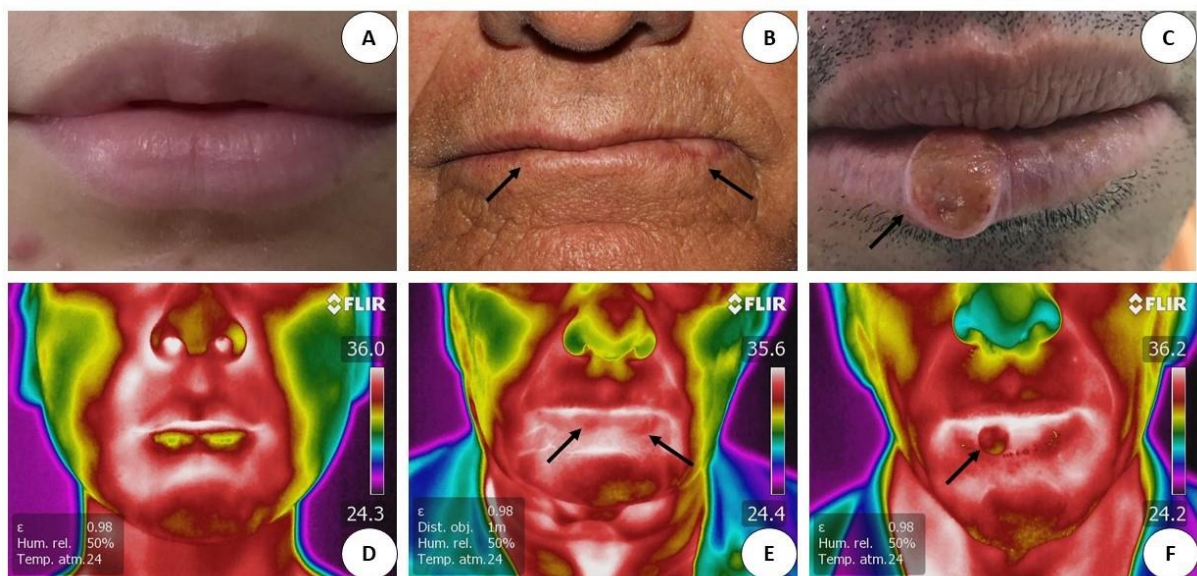


Figure. 3 A, B and C) Digital clinical images of control group, individual with AC and LLSCC, respectively. In the Figure B, black arrows show areas of white spots on right and left side of lower lip. In the Figure C, black arrow show tumor lesion with raised and hardened borders, and ulcerated central area. D, E and F) Infrared thermography images of corresponding case of control group, AC and LLSCC. In the Figure E and F, black arrows exhibit hyperheated areas in the lower lip.

Segmentation of images

Manual segmentation was adopted to define the Region of Interest (RoI), isolating only the area of the lips. This method is justified by preserving only the relevant region (the lips) and discarding areas with potential to interference on the classification (lesions on the skin or facial hair).

After RoI segmentation, characteristics of the injured region were highlighted (PAULINO *et al.*, 2019), using conversion of the RGB color pattern to YCbCr, based on fact that the skin has a high incidence of red color and a low incidence of blue color. On final of evaluated of images, opted by HSV color pattern, because this exhibited a better enhancement of the injured region in thermographic images (Figure 4).

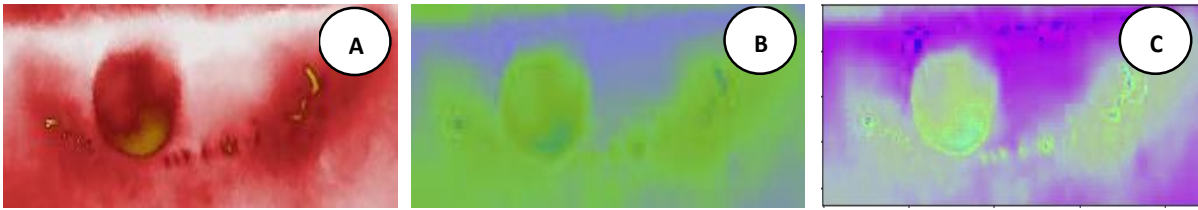


Figure 4: Segmentation of ROI in different color patterns. (a) RGB pattern, (b) YCbCr pattern and (c) HSV pattern. Autorship: Own.

In this way, the difference in color detection in areas affected by AC and LLSCC, can be better analyzed by histogram, which facilitates segmentation by the threshold technique. To improve image processing, it was used contrast limited adaptive histogram equalization (CLAHE) method. CLAHE is a widely used method to enhance the contrast of low-density images. It segments the original histogram into sub-histograms with reference to brightness level and applies the histogram equalization to each one. To eliminate signal noise, it was adopted a medium filter and binarization using the Otsu threshold in the background image (CHUN *et al.*, 2014).

Texture attributes

To train the models, texture attributes were used, obtained by in a cooccurrence matrix (Figure 5). Nine attributes chosen were: contrast, correlation, energy, homogeneity, entropy, mean, kurtosis, asymmetry and standard deviation. In order to further increase the database and expand the ability to generalize the models, four cooccurrence matrices were obtained for each image, at different angles: 0° , 45° , 90° and 135° . Thus, with nine attributes for each matrix, the database was expanded by 4 times. In summary, the extracted database corresponds to 312 samples.

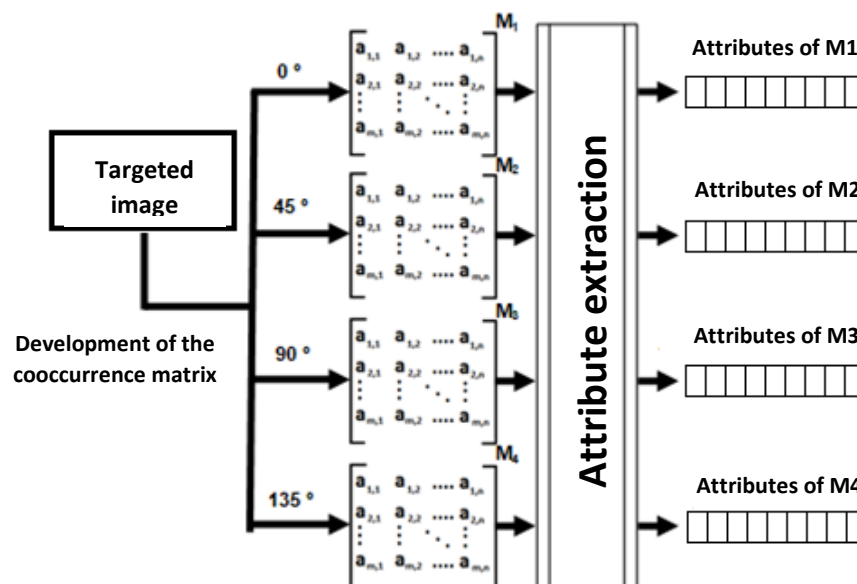


Figure 5. Cooccurrence matrix showing stages of attribute extraction. Autorship: Paulino *et al.*, 2019.

Base adjustments

One of the most important steps in organizing the data is normalization. In general, machine learning algorithms do not perform well when there is a large difference in scale between the input attributes. In this way, normalization was performed, in which, by means of an arithmetic operation, the values shifted and resized so that they were between 0 and 1.

After this, dimensionality reduction was applied, which improves the quality of the classification by extracting relevant variables from the original variables. In this research, PCA (Principal Component Analysis) method was adopted.

Application of the PCA will produce a leaner base, with same number of samples (312) but with a much smaller vector of attributes per sample. Now, with the database ready, it is partitioned into two parts, following the hold-out method, with 75% for training and testing and 25% for testing. It was important to highlight that it was the adoption of stratification for this partitioning, that is, the proportionality of the model's learning for all classes is guaranteed.

For the set of 75% of the samples intended for training, cross-validation was used, which is a resampling method applied in machine learning and which consists of using various combinations of the same database during the training of a model. This method is extremely useful to increase the generalizability of a model. In this research, 10 iterations were defined for resampling the training/ test base via cross-validation.

Classifiers to machine learning

A prior step to the classification was to analyze the correlations between the predictor variables. This analysis was performed on the data set obtained with application of PCA and it can be observed that from the fourth component onwards, the variance tends to zero, that is, the level of relevance of the variable is practically null, with 4 being the limit number of variables used after PCA.

After this correlation, it was selected the classification techniques, that is widely used in machine learning. In addition to KNN and SVM classifiers utilized previously by Paulino *et al.* (2019), it was also added the DNN classifier. These classifiers were trained in different scenarios and the main metric for evaluating and comparing of the results was accuracy.

k-Nearest Neighbors (KNN) classifier to determine a sample's classification label based on neighboring samples. Kernel value corresponds to the number of neighbors that the algorithm must consider performing the classification. For construction of this model, the kernel = 1 was used. This value was defined after iteratively executing the classification varying the k (kernel) from 1 to 35 and comparing the accuracy of the model in each k value. As shown

in Figure 3, accuracy of the test base was close to 90%., the value of kernel was “1”. This value was defined after iteratively executing the classification varying the k (kernel) from 1 to 35 and comparing the accuracy of the model in each k value.

Support Vector Machine (SVM) classifier to separate by a line called the decision and the space between classes must be as large as possible. How bigger the space of the limit of decision better the classification of model.

Dense Neural Networks (DNN) classifier was added—due to the recent advances obtained with this technique in machine learning, in the last years from the perspective of AI. DNN exhibit numerous intermediate layers positioned between the input and output layers, allowing each level and learn to transform their input signal into a gradually more abstract and higher level representation, making them more efficient in learning (SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2018).

Clinical data and morphological analysis

Clinical data were obtained from the records of the Stomatology and Oral Pathology services where the diagnosis was made. Individuals of test group with AC and LLSCC were analyzed regarding age, gender, race, level of education, occupation, smoking, alcoholism, use of lip balm, and histopathologic diagnosis. Individuals of control group were analyzed regarding age, gender, race, occupation, use of lip balm and harmful habits.

For the morphological analysis, 5- μ m thick histologic sections were cut from the formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks and stained with hematoxylin and eosin. For AC injuries, the categorization was performed according to the 2005 classification of the World Health Organization (WHO), through histological grade of oral epithelial dysplasia and for the LLSCC they were categorized according to the WHO (GALE *et al.*, 2005; EL-NAGGAR *et al.*, 2017) by means of the histological degree of differentiation.

RESULTS

Clinicopathological data

A total of 65 individuals were evaluated, distributed in 27 (81.8%) cases of AC, six cases (18.2%) of LLSCC and 32 (100%) cases of control group. Control group sample consisted of 14 men (43.7%) and 18 women (56.3%), with a mean age of 51.65 ± 15.50 years (range: 23 to 82 years). AC sample consisted of 18 men (66.7%) and 9 women (33.3%) with a mean age

of 52.3 ± 13.9 years (range: 26 to 71 years). LLSCC sample consisted of 6 men (100%) with a mean age of 47.83 ± 14.66 years (range: 24 to 67 years).

Test group was predominantly composed by white individuals (AC = 21; 77.8% and LLSCC = 4; 66.6%), and the level of education among these individuals with AC and LLSCC was considered low (n= 26; 78.8%). Regarding to occupation, 21 (63.6%) individuals reported outdoor work, as such as farmers, gardener, salesman on beach and motorcycle taxi driver. Concerning to habits, majority denied smoking or alcoholism (n=23; 69.7%), and no use of lip balm (n=24; 72.7%).

Histological grading revealed that 48.2% (n = 13) of the AC were hyperkeratosis, 37.0% (n = 10) were mild epithelial dysplasia AND 14.8% (n = 4). Regarding the LLSCC, 83.3% (n = 5) were well-differentiated tumors and 16.7% (n = 1) were moderately differentiated tumor.

Classifiers KNN, SVM and DNN data

Classification system was performed in two stages, to make analysis between classes pathology (group with AC and LLSCC) and healthy (control group), and in a second stage between classes AC and LLSCC. Based on this classification in two stages, reduction of dimensionality and formation of clusters were observed.

Classification test x Control groups

According to confusion matrix, DNN classifier exhibited major index of accuracy (97.33%) when compared to KNN (80.0%) and SVM (69.33%) to distinguish images between test and control group. In addition, DNN classifier also showed higher indexes of sensitivity and precision (Table 1).

Table 1. Classifiers KNN, SVM and DNN between test and control groups.

	Groups	Test	Control	Total	Precision	Sensitivity	Accuracy
KNN		Observed					
	Test	21 (True Positive)	10 (False Negative)	31	81%	68%	80.00%
	Control	5 (False Positive)	39 (True Positive)	44	80%	89%	
SVM		Observed					
	Test	8 (True Positive)	23 (False Negative)	31	100%	26%	69.33%
	Control	0 (False Positive)	44 (True Positive)	44	66%	100%	

		Test	Control	Total	Precision	Sensitivity	Accuracy
DNN	Observed						
	Test	29 (True Positive)	2 (False Negative)	31	100%	94%	97.33%
	Control	0 (False Positive)	44 (True Positive)	44	96%	100%	

Classification AC x LLSCC

Considering analysis between AC and LLSCC groups, through the confusion matrix, it was observed that DNN classifier exhibited higher index of accuracy (95.55%), compared to KNN (86.66%) and SVM (84.44%). Moreover, DNN classifier also exhibited higher indexes of sensitivity and precision for two groups (Table 2).

Table 2. Classifiers KNN, SVM and DNN between AC and LLSCC groups.

Groups		AC	LLSCC	Total	Precision	Sensitivity	Accuracy
KNN	Observed						
	AC	36 (True Positive)	1 (False Negative)	37	88%	97%	86.66%
	LLSCC	5 (False Positive)	3 (True Positive)	8	75%	38%	
SVM	Observed						
	AC	37 (True Positive)	0 (False Negative)	37	100%	100%	84.44%
	LLSCC	7 (False Positive)	1 (True Positive)	8	84%	12%	
DNN	Observed						
	AC	37 (True Positive)	0 (False Negative)	37	95%	100%	95.55%
	LLSCC	2 (False Positive)	6 (True Positive)	8	100%	75%	

Discussion

Computerized image analysis allows for faster, reproducible and more accurate diagnostics. On the other hand, recent advances in AI expand the ability to recognize data patterns with less need for human instruction, where a particular technique, known as DNN, has produced innovative results in image classification (ROBERTSON *et al.*, 2018; DAS, HUSSAIN, MAHANTA, 2020). Infrared thermography used can be used for diagnosis and development of advanced image processing techniques that improve the detection and characterization of defects, such as safe and non-destructive evaluation, with a fast and non-contact inspection rate (FERNANDES *et al.*, 2018; DAS, HUSSAIN, MAHANTA, 2020).

Therefore, thermography is an auxiliary method in the effective diagnosis of potentially malignant lesions, such as AC and malignant neoplasms, such as LLSCC. Since it

demonstrated an average global accuracy of 96.44% in the DNN classifier, when comparing the test and control groups, and the AC and LLSCC pathologies. Values reached in terms of sensitivities point out, especially in the first stage, that the classifier has a high capacity to minimize the incidence of false negatives, which is strongly recommended for applications in the health area. In addition, the high precision values denote the classifier's ability to avoid false positives as well.

Many of the networks currently in use for resource recognition are of a feed-forward structure composed of a hierarchy of layers, the DNN that have a high number of neurons in each layer are considered "deep". DNNs can also be coupled with trainable convolutional filters that help discover important predictive resources at the entrance that often reduce their dimensionality (FARRÉ *et al.*, 2018).

De acordo com Das, Hussain e Mahanta (2020), analysis of the tissue of a tumor in the oral cavity is essential for the pathologist to check its gradation. Thus, the classification of several biopsy images of squamous cell carcinoma (SCC), through deep learning in digital images and computational aid in diagnosis can help in the timely and effective prognosis and in multimodal treatment protocols for patients with oral cancer, thereby reducing the operational workload of pathologists while improving disease management. Study applied two methods: transfer learning, using the pre-trained deep convolutional neural network (CNN) and by a proposed CNN model. Experimental results highlight that CNN's proposed model surpassed learning transfer approaches, exhibiting 97.5% accuracy. It can be concluded that the proposed OSCC multi-class classification method based on CNN could be used for the diagnosis of patients with OSCC.

Regarding pathologies, AC has been widely studied, highlighting possibility of malignant transformation of this disease into LSCC. (DANCYGER *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). Although most studies on AC are carried out in specific populations of individuals constantly exposed to the etiological factor (UV radiation), comparisons with the results of our study are valid, provided that some caveats are taken into account, since the study is limited because it was carried out in a region with a high UV radiation index. Interestingly, there has been an increase in the number of cases of AC and LSCC in the last few decades. Such results may express the expansion of access to dental care and the encouragement of oral cancer prevention campaigns and early diagnosis across the country (SILVA *et al.*, 2020).

Unlike the biopsy exam, the recommended technique for the diagnosis of several pathologies, such as AC and LLSCC, the diagnosis of these lesions is performed mainly in later

stage. Therefore, the use of infrared technology in clinical environments is currently accepted and considered relevant, since the thermographic examination is a non-invasive diagnostic method, performed quickly and without ionizing radiation (DE MELO *et al.*, 2019; BARBOSA *et al.*, 2020).

As the formation of images is the principle of thermography, the capture and transformation of infrared radiation emitted by human skin, in images that reflect the microcirculatory dynamics of the skin surface may indicate changes in metabolism, hemodynamics or neuronal thermoregulatory processes in RoI (DE MELO *et al.*, 2019). Thus, this suggests that incipient changes, such as AC, could be detected earlier, slowing the progression of these potentially malignant lesions to an LLSCC. Since in our study 48.2% of AC cases were classified as hyperkeratosis and 37% as mild epithelial dysplasia.

Although several studies address the thermographic examination as a promising method in dentistry (PREOTEASA *et al.*, 2010; IOSIF *et al.*, 2016; DE MELO *et al.*, 2018; HADDAD *et al.*, 2019; PAULINO *et al.*, 2019) in the world literature, so far, there is no standardization regarding the evaluation of face thermograms (HADDAD *et al.*, 2019). In addition, only pilot-study carried out by Paulino *et al.* (2019), from our research group, reports use of thermography in lip lesions using machine learning.

In light of the studies available in maxillofacial regions (PREOTEASA *et al.*, 2010; IOSIF *et al.*, 2016; DE MELO *et al.*, 2018; BARBOSA *et al.*, 2020; PAULINO *et al.*, 2019), proposed methodology allows the segmentation of RoIs that improved thermographic analysis showing good agreement with histopathological diagnosis. DNN classifier, on the other hand, showed excellent results with an accuracy of 97.33% in the evaluation between the test and control groups. And 95.55% when analyzed between pathologies, AC and LLSCC. Limitations of our study, as small sample size did not allow to use of CNN, thus making development impossible of a system of software for diagnosing AC and LLSCC.

The diagnosis of potentially malignant lesions and lip cancer is confirmed based on the sum of clinical and anatomopathological exams. Although biopsy is a mandatory procedure for the diagnosis of these lesions, thermography was used as an auxiliary technique and because it is a non-invasive and non-ionizing exam. Since, with the results of this study, it is suggested that thermography can be used as an auxiliary method in the diagnosis of potentially malignant lesions, such as AC and malignant neoplasms, such as LLSCC (DAS, HUSSAIN, MAHANTA, 2020). Therefore, further studies with larger samples, preferably prospective, are needed to assess whether thermography can be implemented as a diagnostic aid tool.

Conclusion

In summary, our results suggest that through machine learning, using the DNN classifier, infrared thermography can be used as health technology for diagnosing AC and LLSCC. Such technology can bring numerous benefits, such as the early diagnosis of potentially malignant lesions and malignant neoplasms, which would reduce the public health costs used to treat these morbidities. Further investigations are necessary for the future development of a software system to aid in the diagnosis of these lip lesions.

References

1. Alfieri FM, Lima ARS, Battistella LR, Silva NCOVE. Superficial temperature and pain tolerance in patients with chronic low back pain. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):583-587.
2. Anwar SM, Majid M, Qayyum A, Awais M, Alnowami M, Khan MK. Medical image analysis using convolutional neural networks: A Review. *J Med Syst.* 2018;42(11):226.
3. Barbosa JS, Amorim A, Arruda M, Medeiros G, Freitas A, Vieira L. *et al.* Infrared thermography assessment of patients with temporomandibular disorders. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020; 49(4):20190392.
4. Bardhan S, Bhowmik MK, Nath S, Bhattacharjee D. A review on inflammatory pain detection in human body through infrared image analysis. *ISACC.* 2015; 251-257.
5. GALE L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
6. Chun YS, Yoon WB, Kim KG, Park IK. Objective assessment of corneal staining using digital image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):7896-903.
7. Das K, Bhowmik MK, Chowdhuary O, Bhattacharjee D, De BK. Accurate segmentation of inflammatory and abnormal regions using medical thermal imagery. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2019;42(2):647-657.
8. Das N, Hussain E, Mahanta LB. Automated classification of cells into multiple classes in epithelial tissue of oral squamous cell carcinoma using transfer learning and convolutional neural network. *Neural Netw.* 2020;128:47-60.
9. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A *et al.* Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent.* 2018;9:12343.

10. Deng F, Tang Q, Jiang M, Zhong N, Liu G. Infrared thermal imaging and Doppler vessel pressurization ultrasonography to detect lower extremity deep vein thrombosis: Diagnostic accuracy study. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1118-1124.
11. de Aquino Martins A RL, Santos HBP, Mafra RP, Nonaka CFW, Souza LB, Pinto LP. Participation of hypoxia-inducible factor-1 α and lymphangiogenesis in metastatic and non-metastatic lower lip squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(10):1741-1747.
12. de Melo DP, Bento PM, Peixoto LR, Martins SKLD, Martins CC. Is infrared thermography effective in the diagnosis of temporomandibular disorders? A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):185-192.
13. de Santana Sarmiento DJ, da Costa Miguel MC, Queiroz LM, Godoy GP, da Silveira EJ. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int J Dermatol*. 2014;53:466–72.
14. Ekici S, Jawzal H. Breast cancer diagnosis using thermography and convolutional neural networks. *Med Hypotheses*. 2020;137:10954.
15. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4 th. IARC: Lyon, 2017.
16. Farré P, Heurteau A, Cuvier O, Emberly E. Dense neural networks for predicting chromatin conformation. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(1):372.
17. Fernandes H, Zhang H, Figueiredo A, Malheiros F, Ignacio LH, Sfarra S. *et al*. Machine learning and infrared thermography for fiber orientation assessment on randomly-oriented strands parts. *Sensors (Basel)*. 2018;18(1):288.
18. Gatt A, Cassar K, Falzon O, Ellul C, Camilleri KP, Gauci J. *et al*. The identification of higher forefoot temperatures associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus as detected by thermography. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(4):312-318.
19. Haddad DS, Brioschi ML, Vardasca R, Mendes JG, Pinho JCGs F, Clemente MP, Arita ES. Is it possible myogenic temporomandibular dysfunctions change the facial thermal imaging? *Clin Lab Res Den*. 2019,1-10.
20. Harrap MJM, Hempel de Ibarra N, Whitney HM, Rands SA. Reporting of thermography parameters in biology: a systematic review of thermal imaging literature. *R Soc Open Sci*. 2018;5(12):181281.
21. Iosif L. *et al*. Clinical study on thermography, as modern investigation method for Candida-associated denture stomatitis. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(1):191-1956.

22. Ishimaru, T; Ishimaru, H. Thermography for the diagnosis of acute inflammation in the paranasal sinus. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020;2(2):e215-e220.
23. Lupu M, Caruntu A, Caruntu C, Boda D, Moraru L, Voiculescu V. *et al.* Non-invasive imaging of actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. *Mol Clin Oncol.* 2018; 8(5):640-646.
24. Magalhaes C, Vardasca R, Mendes J. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms. *Skin Res Technol.* 2018;24(4):587-591.
25. Paulino JAS, Sousa RP, Alves AVS, Galdino KE, Alves PM, Oliveira EJV. The use of hybrid classifier to assist in the diagnosis of lip lesions in thermal images: a preliminary study. *JIEEE BIBM.* 2019:1585-1588.
26. Preoteasa E. *et al.* Thermography, an imagistic method in investigation of the oral mucosa status in complete denture wearers. *J Optoelectron Adv Mater.* 2010;2(11):2333–2340.
27. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence. *Transl Res.* 2018;194:19-35.
28. Santos RFD, Oliveira RL, Gallottini M, Caliento R, Sarmiento DJS. Prevalence of and factors associated with actinic cheilitis in extractive mining workers. *Braz Dent J.* 2018;29:214–21.
29. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res.* 2018;67:1-29.
30. Silva LVO, de Arruda JAA, Abreu LG, Ferreira RC, da Silva LP, Pelissari C. *et al.* Demographic and clinicopathologic features of actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: a brazilian multicentre study. *Head Neck Pathol.* 2020.
31. Tsai SR, Hamblin MR. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2017;170:197-207.
32. Villa E, Arteaga-Marrero N, Ruiz-Alzola J. Performance assessment of low-cost thermal cameras for medical applications. *Sensors (Basel).* 2020;20(5):1321.
33. Wilkinson JD, Leggett SA, Marjanovic EJ, Moore TL, Allen J, Anderson ME. *et al.* A multicenter study of the validity and reliability of responses to hand cold challenge as measured by laser speckle contrast imaging and thermography: outcome measures for systemic sclerosis-related raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(6):903-911.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce de desordens potencialmente malignas, como a abordada nesse estudo (QA), ou de neoplasia maligna como CCELI, é um ponto decisivo em termos de tratamento e possibilidade de cura. Mas, embora o CCELI ocorra em um local de fácil visualização pelos próprios pacientes, o atraso na procura do serviço em busca de tratamento é muito comum. Conseqüentemente, cerca de 60% dos pacientes apresenta doença em estágio avançado (estágios III e IV). Nestes casos, o tratamento torna-se mais difícil, causando desfiguração, disfunção e trauma psicológico nos casos de sobrevivência (DE AQUINO *et al.*, 2017; BRASIL, 2019).

O diagnóstico é realizado a partir da interpretação do exame clínico e histopatológico, onde se identifica a alteração de conjuntos arquiteturais e citológicos que configuram a malignidade da amostra. Dessa forma, a termografia constituirá uma ferramenta importante em casos iniciais de QA, que podem passar despercebidos ao exame clínico, ou em casos iniciais de transformação maligna em CCE de lábio, direcionando para as áreas que devem ser biopsiadas. Nessa perspectiva, o uso de tecnologias como a termografia pode contribuir para o diagnóstico precoce do CCELI, de forma que este se torne cada vez menos invasivo, sem contraindicações, indolor e inconstrangível.

Baseado nos resultados alcançados no presente trabalho, pode-se concluir que a termografia pode ser proposta como uma boa ferramenta no auxílio ao diagnóstico de lesões potencialmente malignas, como a QA e neoplásicas como o CCELI. Demonstra ser uma técnica simples e de fácil aplicação que apresenta excelentes resultados quando são usados classificadores híbridos, como o RND. Assim, coloca-se este procedimento auxiliar em evidência quando comparados a outros procedimentos tradicionais de diagnóstico ao CCELI, sendo o exame histopatológico indispensável.

Neste estudo foram apresentadas três técnicas distintas de classificação da QA e do CCELI por meio da análise de imagens termográficas, que obtiveram resultados bastante satisfatórios no que diz respeito às taxas de acerto e acurácia do modelo RND.

Como trabalhos futuros, visando o aperfeiçoamento da técnica da termografia na área odontológica para o diagnóstico precoce do CCELI, pode-se sugerir:

- Aumentar a base de dados utilizada, visando uma quantidade uniforme de dados entre as classes;

- Realizar a comparação entre os procedimentos de segmentação manual e automático, extraindo as mesmas características e utilizando o mesmo classificador para averiguar se as diferentes formas de segmentação influenciam a classificação estatística;
- Testar e analisar novas estratégias de combinação de classificadores estatísticos para melhorar os resultados de classificação;
- Testar e analisar os parâmetros morfológicos das lesões.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABU ALFEILAT, H. A. *et al.* Effects of distance measure choice on k-nearest neighbor classifier performance: a review. **Big Data**. v. 7, n. 4, p. 221-248, 2019.
- ALAEDDINI, M.; ETEMAD-MOGHADAM, S. Comparison of the histologic risk assessment model between lower lip and oral squamous cell carcinoma. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**. v. 119, n. 2, p. 93-96, 2018.
- ALFIERI, F. M. *et al.* Superficial temperature and pain tolerance in patients with chronic low back pain. **J Bodyw Mov Ther**. v. 23, n. 3, p. 583-587, 2019.
- ANNERTH, G.; BATSAKIS, J.; LUNA, M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. **Scand J Dent Res**. v. 95, n. 3, p. 229-49, 1987.
- AL-SHUHAIL, A. A.; AL-DOSSARY, S. A.; MOUSA, W. A. **Seismic data interpretation using digital image processing**. 1 ed. New Jersey: Wiley, 2017.
- ARUNA, S.; RAJAGOPALAN, S. P. A novel SVM based CSSFFS feature selection algorithm for detecting breast cancer. **Int J Comput Appl**. v. 31, n. 8, p. 14-20, 2011.
- BAI, L. *et al.* A comparative study of principal component analysis and independent component analysis in eddy current pulsed thermography data processing. **Rev Sci Instrum**. v. 84, n. 10, p. 104901, 2013.
- BANDALAKUNTA GURURAJARAO, S. *et al.* Infrared thermography and soft computing for diabetic foot assessment. *In*: DEY, N. *et al.* **Machine learning in bio-signal analysis and diagnostic imaging**. 1 ed. Cambridge: Academic Press, 2019, p. 73–97.
- BARBOSA, J. S. *et al.* Infrared thermography assessment of patients with temporomandibular disorders. **Dentomaxillofac Radiol**. v. 49, n. 4, p. 20190392, 2020.
- BARCELOS, E. Z. *et al.* A combined method for segmentation and registration for an advanced and progressive evaluation of thermal images. **Sensors (Basel)**. v. 14, n. 1, p. 21950-21967, 2014.
- BARDHAN, S. *et al.* A review on inflammatory pain detection in human body through infrared image analysis. **ISACC**. p. 251-257, 2015.
- BARNES, L. *et al.* **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. Lyon: IARC Press, 2005.
- BAXT, W. G. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. **Ann Intern Med**. v. 115, n. 11, p. 843-848, 1991.
- BECKER, A. S. *et al.* Deep learning in mammography: diagnostic accuracy of a multipurpose image analysis software in the detection of breast cancer. **Invest Radiol**. v. 52, n. 7, p. 434-440, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2019: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

BRYNE, M. *et al.* HS Koppang, R Lilleng, T Stene, G Bang, E Dabelsteen. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. **J Oral Pathol Med**. v. 18, n. 8, p. 432-437, 1989.

BRYNE, M. *et al.* Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. **J Pathol**. v. 166, n. 4, p. 375-381, 1992.

CHAKRABORTY, M. *et al.* A new approach of oral cancer detection using bilateral texture features in digital infrared thermal images. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**. v. 2016, p. 1377-1380, 2016.

CHARTRAND, G. *et al.* Deep Learning: A Primer for Radiologists. **Radiographics**. v. 37, n. 7, p. 2113-2131, 2017.

CHUN, Y. S. *et al.* Objective assessment of corneal staining using digital image analysis. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. v. 55, n. 12, p. 7896-7903, 2014.

CRUZ, J. A.; WISHART, D. S. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. **Cancer Inform**. v. 2, p. 59-77, 2006.

DANCYGER, A. *et al.* Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. **J Investig Clin Dent**. v. 9, n. 4, p. e12343, 2018.

DAS, K. *et al.* Accurate segmentation of inflammatory and abnormal regions using medical thermal imagery. **Australas Phys Eng Sci Med**. v. 42, n. 2, p. 647-657, 2019.

DAS, N.; HUSSAIN, E.; MAHANTA, L. B. Automated classification of cells into multiple classes in epithelial tissue of oral squamous cell carcinoma using transfer learning and convolutional neural network. **Neural Netw**. v. 128, p. 47-60, 2020.

DENG, F. *et al.* Infrared thermal imaging and Doppler vessel pressurization ultrasonography to detect lower extremity deep vein thrombosis: Diagnostic accuracy study. **Clin Respir J**. v. 12, n. 3, p. 1118-1124, 2018.

DE AQUINO, A. R. L. *et al.* Immunoexpression of VEGFR-3, but not the immunoexpression of VEGF-C or lymphatic density, is correlated with metastasis in lower lip squamous cell carcinoma. **Int J Oral Maxillofac Surg**. v. 46, n. 1, p. 16-23, 2017.

DE AQUINO MARTINS, A. R. L. *et al.* Participation of hypoxia-inducible factor-1 α and lymphangiogenesis in metastatic and non-metastatic lower lip squamous cell carcinoma. **J Craniomaxillofac Surg**. v. 46, n. 10, p. 1741-1747, 2018.

DE MELO, D. P. *et al.* Is infrared thermography effective in the diagnosis of temporomandibular disorders? A systematic review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. v. 127, n. 2, p. 185-192, 2019.

DE OLIVEIRA BEZERRA, H. I. *et al.* Fludroxycortide cream as an alternative therapy for actinic cheilitis. **Clin Oral Investig.** v.23, n. 10, p. 3925-3931, 2019.

DUA, G.; MULAVEESALA, R. Applicability of active infrared thermography for screening of human breast: a numerical study. **J Biomed Opt.** v. 23, n. 3, p. 1-9, 2018.

DUARTE, A. *et al.* Segmentation algorithms for thermal images. **Proc Technol.** v. 16, p. 1560-1569, 2014.

EKICI, S.; JAWZAL, H. Breast cancer diagnosis using thermography and convolutional neural networks. **Med Hypotheses.** v. 137, p. 109542, 2020.

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* **WHO Classification of Head and Neck Tumours.** 4. ed. IARC: Lyon, 2017.

ERICKSON, B. J. *et al.* Machine learning for medical imaging. **Radiographics.** v. 37, n. 2, p. 505-51, 2017.

GALE, N. *et al.* Epithelial precursor lesions. *In:* GALE, L. *et al.* **World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours.** Lyon: IARC Press, 2005, p. 118-121.

GARDNER, G. G. *et al.* Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool. **Br J Ophthalmol.** v. 80, n. 11, p. 940-944, 1996.

GATT, A. *et al.* The identification of higher forefoot temperatures associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus as detected by thermography. **Prim Care Diabetes.** v. 12, n. 4, p. 312-318, 2018.

GAUCI, J. *et al.* Automated region extraction from thermal images for peripheral vascular disease monitoring. **J Healthc Eng.** v. 2018, p. 5092064, 2018.

GONZAGA, A. K. G. *et al.* Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. **Clin Oral Investig.** v. 22, n. 3, p. 1319-1325, 2018.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital image processing.** New Jersey: Prentice-Hall, 2002.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Image processing, Digital image processing.** 3. ed. Pearson: New Jersey, 2007.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E.; EDDINS, S. L. **Digital image processing using MATLAB.** 3. ed. Knoxville: Gatesmark, 2020.

GUTIÉRREZ-PASCUAL, M. *et al.* Squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective study of 146 patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 26, n. 9, p. 1116–1121, 2012.

HADDAD, D. S.; BRIOSCHI, M. L.; ARITA, E. S. Thermographic and clinical correlation of myofascial trigger points in the masticatory muscles. **Dentomaxillofac Radiol.** v. 41, n. 8, p. 621-629, 2012.

- HADDAD, D. S. *et al.* Thermographic characterization of masticatory muscle regions in volunteers with and without myogenous temporomandibular disorder: preliminary results. **Dentomaxillofac Radiol.** v. 43, n. 8, p. 20130440, 2014.
- HADDAD, D. S. *et al.* A new evaluation of heat distribution on facial skin surface by infrared thermography. **Dentomaxillofac Radiol.** v. 45, n. 4, p. 20150264, 2016.
- HADDAD, D. S. *et al.* Is it possible myogenic temporomandibular dysfunctions change the facial thermal imaging? **Clin Lab Res Den.** p. 1-10, 2019.
- HADZIC, S. *et al.* Importance of early detection of potentially malignant lesions in the prevention of oral cancer. **Mater Sociomed.** v. 29, n. 2, p. 129-133, 2017.
- HILDEBRANDT, C.; RASCHNER, C.; AMMER, K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. **Sensors (Basel).** v. 10, n. 5, p. 4700-4715, 2010.
- HUANG, S. *et al.* Applications of support vector machine (SVM) learning in cancer genomics. **Cancer Genomics Proteomics.** v. 15, n. 1, p. 41-51, 2018.
- IOSIF, L. *et al.* Clinical study on thermography, as modern investigation method for Candida-associated denture stomatitis. **Rom J Morphol Embryol.** v. 57, n. 1, p. 191-195, 2016.
- IRANI, S. Pre-cancerous lesions in the oral and maxillofacial region: a literature review with special focus on etiopathogenesis. **Iran J Pathol.** v. 11, n. 4303-322. 2016
- ISHIMARU, T; ISHIMARU, H. Thermography for the diagnosis of acute inflammation in the paranasal sinus. **Int Arch Otorhinolaryngol.** v. 24, n. 2, p. e215-e220, 2020.
- JESINGHAUS, M. *et al.* Pre-operative cellular dissociation grading in biopsies is highly predictive of post-operative tumour stage and patient outcome in head and neck squamous cell carcinoma. **Br J Cancer.** v. 122, n. 6, p. 835-846, 2020.
- JIANG, C. *et al.* Automatic facial paralysis assessment via computational image analysis. **J Healthc Eng.** v. 2020, p. 2398542, 2020.
- KALAIARASI, R. *et al.* Role of thermography in the diagnosis of chronic sinusitis. **Cureus.** v. 10, n. 3, p. e2298, 2018.
- KARADAGHY, O. A. *et al.* Development and assessment of a machine learning model to help predict survival among patients with oral squamous cell carcinoma. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.** v. 145, n. 12, p. 1115-1120, 2019.
- KIM, S. M. *et al.* Proper management of suspicious actinic cheilitis. **Maxillofac Plast Reconstr Surg.** v. 41, n. 1, p. 15, 2019.
- LAW, J. *et al.* Infrared thermography. **Handb Exp Pharmacol.** v. 251, p. 259-282, 2019.
- LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. **Nature.** v. 521, p. 436-444, 2015.

- LINDENBLATT, R. C. *et al.* Oral squamous cell carcinoma grading systems analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med.** v. 41, n. 1, p. 34-39, 2012.
- LOPES, M. L. D. S. *et al.* Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. **An Bras Dermatol.** v. 90, n. 4, p. 505-512, 2015.
- LOPES, M. L. *et al.* Pattern of galectins expression in actinic cheilitis with different risks of malignant transformation. **J Oral Pathol Med.** v. 45, n. 8, p. 621-626, 2016.
- LOPES, M. L. D. S. *et al.* Immune response and evasion mechanisms in lip carcinogenesis: An immunohistochemical study. **Arch Oral Biol.** v. 98, p. 99-107, 2019.
- LUPU, M. *et al.* Non-invasive imaging of actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. **Mol Clin Oncol.** v. 8, n. 5, p. 640-646, 2018.
- MACLIN, P. S. *et al.* Using neural networks to diagnose cancer. **J Med Syst.** v. 15, p. 11-19, 1991.
- MAGALHAES, C.; VARDASCA, R.; MENDES, J. Recent use of medical infrared in skin neoplasms. **Skin Res Technol.** v. 24, n. 4, p. 587-591, 2018.
- MELLO, F. W. *et al.* Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: Literature review and new data from Brazil. **J Clin Exp Dent.** v. 11, n. 1, p. e62–e69, 2019.
- MOHD, F. *et al.* Analysis of oral cancer prediction using features selection with machine learning. **ICIT 2015 - The 7th International Conference on Information Technology.** p. 383-388, 2015.
- MORAIS, K. C. C. *et al.* An infrared image-based methodology for breast lesions screening. **Infrared Phys Technol.** v. 76, n. 2016, p. 710-721, 2016.
- MOREIRA, D. G. *et al.* Thermographic imaging in sports and exercise medicine: A Delphi study and consensus statement on the measurement of human skin temperature. **J Therm Biol.** v. 69, p. 155-162, 2017.
- MORTAZAVI, H. *et al.* Oral white lesions: an updated clinical diagnostic decision tree. **Dent J (Basel).** v. 7, n. 1, p. 15-39, 2019.
- MULLER, S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** v. 125, n. 6, p. 591-602, 2018.
- NAHID, A. A.; KONG, Y. Involvement of machine learning for breast cancer image classification: a survey. **Comput Math Methods Med.** v. 2017, p. 3781951, 2017.
- NEVES, A. J. R.; RIBEIRO, R. Algorithms for face detection on infrared thermal images. **Int J Adv Soft.** v. 10, n. 3, 2018.

NIEDZIELSKA, I.; PAWELEC, S.; PUSZCZEWICZ, Z. The employment of thermographic examinations in the diagnostics of diseases of the paranasal sinuses. **Dentomaxillofac Radiol.** v. 46, n. 6, p. 20160367, 2017.

NOBLE, W. Support vector machine applications in computational biology. *In*: SCHÖLKOPF, B.; TSUDA, K.; VERT, J. P. **Kernel methods in computational biology**. Cambridge: MIT Press, 2004, p. 71-92.

PANDEY, D. *et al.* Automatic and fast segmentation of breast region-of-interest (ROI) and density in MRIs. **Heliyon.** v. 4, p. e01042, 2018.

PAULINO, J. A. S. *et al.* The use of hybrid classifier to assist in the diagnosis of lip lesions in thermal images: a preliminary study. **JIEEE BIBM.** p. 1585-1588, 2019.

PREOTEASA, E. *et al.* Thermography, an imagistic method in investigation of the oral mucosa status in complete denture wearers. **J Optoelectron Adv Mater.** v. 2, n. 11, p. 2333-2340, 2010.

RAMYA DEVI, R.; ANANDHAMALA, G. S. Analysis of breast thermograms using asymmetry in infra-mammary curves. **J Med Syst.** v. 43, n. 6, p. 146, 2019.

RANGANATHAN, K.; KAVITHA, L. Oral epithelial dysplasia: classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. **J Oral Maxillofac Pathol.** v. 23, n. 1, p. 19-27, 2019.

SALGUEIRO, A. P. Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. **Clin Oral Investig.** v. 23, n. 5, p. 2041-2053, 2019.

SANTANA, T. *et al.* Can immunohistochemical biomarkers distinguish epithelial dysplasia degrees in actinic cheilitis? A systematic review and meta-analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 25, n. 1, p. e106-e116, 2020.

SANTO, R. E. Principal Component Analysis applied to digital image compression. **Einstein.** v. 10, n. 2, p. 135-139, 2012.

SANTOS, H. B. *et al.* Histopathological grading systems and their relationship with clinical parameters in lower lip squamous cell carcinoma. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v. 43, n. 5, p. 539-545, 2014.

SANTOS, H. B. P. *et al.* Multinucleated giant cell reaction in lower lip squamous cell carcinoma: a clinical, morphological, and immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med.** v. 46, n. 9, p. 773-779, 2017.

SAWAZAKI-CALONE, I. *et al.* The prognostic value of histopathological grading systems in oral squamous cell carcinomas. **Oral Dis.** v. 21, n. 6, p. 755-761, 2015.

SCHMIDT-ERFURTH, U. *et al.* Artificial intelligence in retina. **Prog Retin Eye Res.** v. 67, p. 1-29, 2018.

SCHWARTZ, R G. *et al.* Guidelines for oral systemic thermography. **The American Academy of Thermology** 2015. v. 2, 2019.

SENA, L. S. B. *et al.* Immunoexpression of glucocorticoid receptor alpha (GR α) isoform and apoptotic proteins (Bcl-2 and Bax) in actinic cheilitis and lower lip squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med.** v. 47, n. 8, p. 788-795, 2018.

SENA, L. S. B. Immunoexpression of human leukocyte antigen-DR in actinic cheilitis and lower lip squamous cell carcinoma. **Braz Oral Res.** v. 33, p. e085, 2019.

SILVA, L. V. O. *et al.* Demographic and clinicopathologic features of actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: a brazilian multicentre study. **Head Neck Pathol.** 2020.

SIQUEIRA, F. R.; SCHWARTZ, W. R.; PEDRINI, H. Multi-scale gray level co-occurrence matrices for texture description. **Neurocomputing.** v. 120, p. 336–345, 2013.

TAGHAVI, N., YAZDI, I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical, histologic, genetic and molecular concepts. **Arch Iran Med.** v. 18, n. 5, p. 314-319, 2015.

TSAI, S. R.; HAMBLIN, M. R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. **J Photochem Photobiol B.** v. 170, p. 197-207, 2017.

USAMENTIAGA, R. *et al.* Infrared thermography for temperature measurement and non-destructive testing. **Sensors (Basel).** v. 14, n. 7, p. 12305-12348, 2014.

VARDASCA, R. *et al.* Thermal symmetry of the upper and lower extremities in healthy subjects. **Thermol Int.** v. 22, p. 53–60, 2012.

VARDASCA, R.; SIMÕES, R. Current issues in medical thermography. *In*: TAVARES, J. M. R. S.; NATAL, J. R. M. eds. **Topics in medical image processing and computational vision, lecture notes in computational vision and biomechanics.** v. 8. Dordrecht: Springer, 2013. p. 223-237.

VERA-RODRIGUEZ, R; FIERREZ, J.; MORALES, A. **Progress in pattern recognition, image analysis, computer vision, and applications.** Springer: New York, 2018, p. 19-22.

VIEIRA, R. A. *et al.* Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and imunogenetic aspects. **An Bras Dermatol.** v. 87, n. 1, p. 105–114, 2012.

VILLA, E.; ARTEAGA-MARRERO, N.; RUIZ-ALZOLA, J. Performance assessment of low-cost thermal cameras for medical applications. **Sensors (Basel).** v. 20, n. 5, p. 1321-1337, 2020.

WAGNER, V. P. *et al.* Bryne's grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histologic grading systems. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** v. 123, n. 6, p. 688-696, 2017.

WILKINSON, J. D. *et al.* A Multicenter study of the validity and reliability of responses to hand cold challenge as measured by laser speckle contrast imaging and thermography: outcome measures for systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. **Arthritis Rheumatol.** v. 70, n. 6, p. 903-911, 2018.

YANG, W.; CAI, L.; WU, F. Image segmentation based on gray level and local relative entropy two-dimensional histogram. **PLoS One.** v. 15, n. 3, p. e0229651, 2020.

YASAKA K, Akai H, Kunimatsu A, Kiryu S, Abe O. Deep learning with convolutional neural network in radiology. **Jpn J Radiol.** v. 36, n. 4, p. 257-272, 2018.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG.: _____
_____ CPF.: _____ abaixo assinado, estou devidamente esclarecido (a) sobre todas as condições do projeto de Pesquisa intitulado: **“Utilização da termografia como método auxiliar de diagnóstico por imagem de queilite actínica e carcinoma de células escamosas de lábio”**, tendo como pesquisadora responsável a Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves. As informações abaixo são para esclarecer e pedir a sua participação voluntária neste estudo que tem por finalidade avaliar o diagnóstico de lesões na região dos lábios. Para isso será aplicado um questionário e preenchido uma ficha. Em seguida, será realizado um exame de imagem chamado termografia. Para a realização de todos estes procedimentos, não existe danos ao (a) voluntário (a). O (a) voluntário (a) terá o benefício de visualizar e entender melhor o problema diagnosticado por meio da imagem termográfica, gratuitamente, no qual estes exames serão realizados na Clínica de Termografia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Solicitamos sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo.

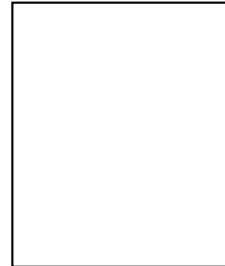
Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador (a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição.

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

Assinatura da Testemunha



Espaço para impressão dactiloscópica

Contato com o Pesquisadora Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para a pesquisadora Pollianna Muniz Alves. Universidade Estadual da Paraíba, Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão, Departamento de Odontologia. Rua das Baraúnas, 351 - Bairro Universitário - CEP: 58429500 - Campina Grande, PB. Telefone: (83) 33153471.

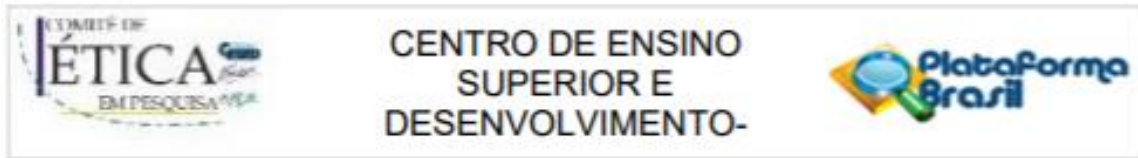
Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

ANEXOS

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: UTILIZAÇÃO DA TERMOGRAFIA COMO MÉTODO AUXILIAR DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DE QUEILITE ACTÍNICA E CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÁBIO

Pesquisador: POLLIANNA MUNIZ ALVES

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 98021418.6.0000.5175

Instituição Proponente: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

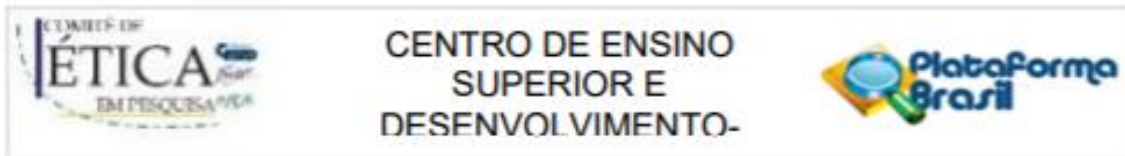
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.201.711

Apresentação do Projeto:

O lábio é uma região comumente agredida pela radiação ultravioleta, principalmente em indivíduos de pele clara, com faixa etária entre a quinta e sexta década de vida e que trabalham em constante exposição solar e sem a devida utilização de protetores solares, como os agricultores, pescadores, ambulantes e mototaxistas. Dentre as lesões que se desenvolvem na região dos lábios, principalmente em lábio inferior, estão a queilite actínica (QA) e o carcinoma de células escamosas (CCE), cujo diagnóstico conclusivo é realizado através da biópsia incisional. Portanto, o objetivo desta pesquisa é avaliar o diagnóstico dessas lesões de lábio através da termografia, que é um método de diagnóstico por imagem e que poderia ser utilizado como auxiliar no diagnóstico de tais lesões. A amostra será constituída por 60 indivíduos, divididos em 02 grupos: grupo teste (30 pacientes com lesões em lábio) e grupo controle (30 indivíduos saudáveis, sem lesões em lábio). As imagens clínicas e termográficas da região dos lábios serão obtidas através da câmera FLIR T650sc®. Após a obtenção das imagens serão realizadas biópsias incisórias, com o intuito de confirmar o diagnóstico das QA e CCE. Para a avaliação microscópica das lesões será utilizada a classificação da OMS (2017). Pretende-se, portanto, sugerir a termografia como um novo método de diagnóstico de imagem das queilites actínicas e carcinoma de células escamosas de lábio.

Endereço: SENADOR ARGEMIRO DE FIGUEIREDO 1901
Bairro: ITARARE **CEP:** 58.411-020
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-8857 **Fax:** (83)2101-8857 **E-mail:** cep@cesed.br



Continuação do Parecer: 3.201.711

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver um método auxiliar ao diagnóstico de QA e CCELI a partir de imagens térmicas e digitais, comparando-as com as características clínicas e histopatológicas das lesões.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar os aspectos clínicos das QA e CCELI, através de imagens digitais;
- Avaliar os aspectos termográficos das QA e CCELI, através de imagens infravermelhas;
- Avaliar morfológicamente as lesões de QA e CCELI, estabelecendo os graus de displasia epitelial e gradação de malignidade, respectivamente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

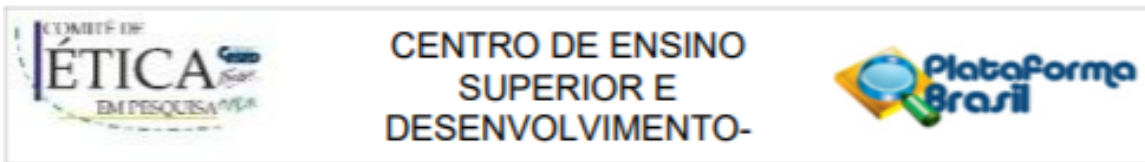
Riscos:

Para o grupo teste, será removido cirurgicamente um pequeno fragmento da lesão para fins de diagnóstico. Este procedimento cirúrgico pode, embora seja incomum, resultar em dor no local, pequeno sangramento ou desconforto. Caso algum destes eventos ocorram serão tomadas medidas necessárias para sanar os problemas, tais como prescrição de analgésicos e compressas, sem que haja nenhum prejuízo para o tratamento a ser empregado. Para a realização de todos estes procedimentos, pode ser causado ao (a) voluntário (a) constrangimento, ansiedade ou insegurança que será remediado perante os devidos esclarecimentos para que as dúvidas sejam solucionadas. Também será garantido indenização ao participante, se ocorrer algum dano não previsível decorrente da pesquisa. Já o grupo controle corresponderá aos indivíduos acompanhantes e funcionários do departamento, os quais não apresentem alterações labiais. Uma vez que os voluntários aceitem participar da pesquisa, o atendimento será realizado em consultório odontológico.

Benefícios:

O (a) voluntário (a) terá o benefício de visualizar e entender melhor o problema diagnosticado por meio da imagem termográfica, gratuitamente, no qual estes exames serão realizados na Clínica de Termografia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E para o grupo teste, o laudo anatomopatológico será emitido, gratuitamente, o qual será imprescindível para direcionar o tratamento a ser empregado. Todos os voluntários receberão assistência e/acompanhamento durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Endereço: SENADOR ARGEMIRO DE FIGUEIREDO 1901
Bairro: ITARARE **CEP:** 58.411-020
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-8857 **Fax:** (83)2101-8857 **E-mail:** cep@cesed.br



Continuação do Parecer: 3.201.711

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto encontra-se bem estruturado. Termos de apresentação obrigatória, cronograma, orçamento anexados e adequados. Foi descrito de forma detalhada todo o desenvolvimento do estudo.

Com relação aos aspectos éticos os possíveis riscos foram esclarecidos, assim como a forma que serão minimizados. O TCLE atende as determinações das resoluções vigentes no Brasil. Nesse sentido o projeto não apresenta óbices éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória exigidos foram anexados e estão em conformidade com as resoluções vigentes no Brasil.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise verifica-se que o(a) pesquisador(a) atendeu as pendências éticas vigentes no Brasil: A Resolução 466/12, 510/16 e a norma operacional 0001/13 do C.N.S. que regem as pesquisas que envolvem seres humanos de forma direta e/ou indireta. Dessa forma somos do parecer APROVADO.

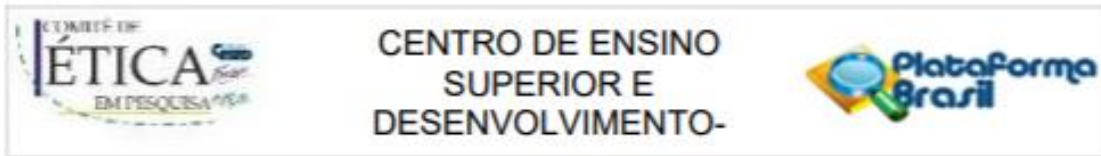
Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto foi avaliado pelo colegiado, tendo recebido parecer APROVADO. O pesquisador poderá iniciar a coleta de dados, ao término do estudo deverá ENVIAR RELATÓRIO FINAL através de notificação (via Plataforma Brasil) da pesquisa para o CEP – CESED.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1142711.pdf	14/03/2019 15:13:05		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TERMOGRAFIA_Corrigido_2.docx	12/03/2019 00:34:12	Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves	Aceito
TCLE / Termos de	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR	12/03/2019	Ingrid Morgana	Aceito

Endereço: SENADOR ARGEMIRO DE FIGUEIREDO 1901
 Bairro: ITARARE CEP: 58.411-020
 UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
 Telefone: (83)2101-8857 Fax: (83)2101-8857 E-mail: cep@cesed.br



Continuação do Parecer: 3.201.711

Assentimento / Justificativa de Ausência	E_ESCLARECIDO.pdf	00:33:48	Fernandes Gonçalves	Aceito
Outros	Termo_Autorizacao_Timbrado.pdf	12/11/2018 22:52:52	Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves	Aceito
Outros	Ficha_Termografia.pdf	06/11/2018 11:07:18	Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves	Aceito
Outros	Termo_arquivos.pdf	03/09/2018 11:46:53	Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_LINCCO_Estomatologia.pdf	08/08/2018 10:51:00	Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	26/07/2018 19:40:07	Ingrid Morgana Fernandes Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 15 de Março de 2019

Assinado por:
Rosana Farias Batista Leite
(Coordenador(a))

Endereço: SENADOR ARGEMIRO DE FIGUEIREDO 1901
Bairro: ITARARE **CEP:** 58.411-020
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-8857 **Fax:** (83)2101-8857 **E-mail:** cep@cesed.br

ANEXO B – Normas para submissão de artigos ao periódico



[Home](#) > Dentomaxillofacial Radiology

Types of manuscripts

Research Articles

Research articles should describe your novel original research in a clear, reproducible way. Research articles should be no more than 7000 words, with generally no more than 50 references.

The abstract for research articles should be constructed under the following subheadings:

- Objectives;
- Methods;
- Results;
- Conclusions;

More information on preparing your submission can be found [here](#).

- You should give sufficient background to your work and the reference list should be representative of the field.
- The method should be described clearly.
- Any limitations of the work should be addressed and discussed.
- The conclusions drawn should be consistent with the results obtained.
- The images included should be clear enough such that the work can be understood.
- Any ethical approval statements should be included where relevant.
- Appropriate statistical analysis of results should be carried out where relevant.

Preparing your submission

For guidelines regarding word count, figure/table count and references for all DMFR article types see [here](#).

Authors' names and affiliations should not appear anywhere on the manuscript pages or the images (to ensure blind peer-review).

Teeth should be designated in the text using the full English terminology. In tables and figures individual teeth can be identified using the FDI two-digit system, i.e. tooth 13 is the first permanent canine in the right maxilla region.

- [Author contribution statement](#)
- [Title page](#)
- [Abstract](#)
- [Main text](#)
- [References](#)
- [Tables](#)
- [Figures](#)
- [Appendices](#)
- [Supplementary material](#)
- [Units, symbols and statistics](#)

Author contribution statement

DMFR requires that an author contribution statement accompany each submission, outlining the contributions of each author towards the work. A template statement can be downloaded [here](#).

DMFR requires that for all submitted papers:

- All the authors have made substantive contributions to the article and assume full responsibility for its content; and
- All those who have made substantive contributions to the article have been named as authors.

The [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommends the following definition for an author of a work, which we ask our authors to adhere to:

Authorship be based on the following 4 criteria [1]:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

1 The International Committee of Medical Journal Editors, Roles and Responsibilities of Authors, Contributors, Reviewers, Editors, Publishers, and Owners: Defining the Role of Authors and Contributors, http://www.icmje.org/roles_a.html

Title page

The title page is a separate submission item to the main manuscript and should provide the following information:

- Title of the paper. Abbreviations other than CT or MRI should not be used in the title.
- A shortened version of the title (no more than 70 characters in length, including spaces) should be provided for use as the running head. Abbreviations are permissible.
- Type of Manuscript ([see all types of manuscript](#))
- Author names should appear **in full** (in the format: "first name, initial(s), last name), qualifications and affiliations.
- Statement indicating any source of funding or financial interest where relevant should be included.
- A cover letter or statement can be included into the title page, but please note this is not a compulsory item.

Blind title page

A blind title page should be included with the full manuscript, giving only the title (i.e. without the authors' names and affiliations), for use in the peer-review process.

Abstract

The abstract should be an accurate and succinct summary of the paper, not exceeding **250 words**. For papers containing research: the abstract should be constructed under the following subheadings:

- Objectives;
- Methods;
- Results;
- Conclusions.

These subheadings should appear in the text of the abstract and the abstract should not contain references. The abstract should: indicate the specific objective or purpose of the article; describe the methods used to achieve the objective, stating what was done and how it was done; present the findings of the methods described – key statistics should be included; present the conclusion of the study based solely on the data provided, and highlight the novelty of the work.

Beneath the abstract please select up to 5 keywords from the current [Medical Subject Headings \(MeSH\)](#).

Main text

Please organise your paper in a logical structure with clear subheadings to indicate relevant sections. It is up to the authors to decide the specific nature of any subheadings as they see fit. Research papers typically follow the structure:

- Introductory section;
- Methods and materials/patients;
- Results;
- Discussion;
- Conclusion;
- Acknowledgments (if relevant).

Present results in a clear logical sequence. The conclusions drawn should be supported by the results obtained and the discussion section should comment critically on the findings and conclusions as well as any limitations of the work.

Acknowledgments should be brief and should indicate any potential conflicts of interest and sources of financial support.

An appendix may be used for mathematical formulae or method details of interest to readers with specialist knowledge of the area.

In addition:

- Avoid repetition between sections.
- Avoid repetition of text featured in tables and the main body of the article.
- Abbreviations and acronyms may be used where appropriate, but must always be defined where first used.
- The names and locations (town, country) of manufacturers of all equipment and non-generic drugs must be given.
- Avoid the use of footnotes.
- Use SI units throughout the text (Grays, Sieverts not RADs and REMs).

References

- Authors are responsible for the accuracy of the references. Only papers closely related to the work should be cited; exhaustive lists should be avoided. All references must appear both in the text and the reference list.
- References should follow the Vancouver format.
- In the text, references are cited in numerical order as superscript numbers starting at 1. The superscript numbers are placed AFTER the full point.
- At the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text.
- A reference cited in a table or figure caption counts as being cited where the table or figure is first mentioned in the text.
- Papers in press may be included in the list of references.
- Do not include references to uncompleted work or work that has not yet been accepted for publication. Abstracts and/or papers presented at meetings not in the public domain should not be included as references.
- References to private communications should be given only in the text (i.e. no number allocated). The author and year should be provided.
- If there are 6 or fewer authors, list them all. If there are 7 or more, list the first 6 followed by et al.
- Abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of Index Medicus.
- The first and last page numbers for each reference should be provided.
- Abstracts and letters must be identified as such.

Examples of references:

Journal article:

Gardner DG, Kessler HP, Morency R, Schaffner DL. The glandular odontogenic cyst: an apparent entity. *J Oral Pathol* 1988; 17:359–366.

Journal article, in press:

Dufoo S, Maupome G, Diez-de-Bonilla J. Caries experience in a selected patient population in Mexico City. *Community Dent Oral Epidemiol* (in press).

Complete book:

Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. *Histological typing of odontogenic tumours* (2nd edn). Berlin: Springer Verlag, 1992.

Chapter in book:

DelBalso AM, Ellis GE, Hartman KS, Langlais RP. Diagnostic imaging of the salivary glands and periglandular regions. In: DelBalso AM (ed). *Maxillofacial imaging*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990, pp 409–510.

Abstract:

Mileman PA, Espelid I. Radiographic treatment decisions - a comparison between Dutch and Norwegian practitioners. *J Dent Res* 1986; 65: 609 (Abstr 32).

Letter to the Editor:

Gomez RS, de Oliveira JR, Castro WH. Spontaneous regression of a paradental cyst. *Dentomaxillofac Radiol* 2001; 30: 296 (letter).

Journal article on the internet:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

Homepage/Web site:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Figures

Figures should be referred to specifically in the text of the paper.

- Number figures consecutively using Arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and any figure that has multiple parts should be labelled alphabetically (e.g. 2a, 2b).
- Concise, numbered legend(s) should be listed on a separate sheet. Avoid repeating material from the text.
- Abbreviations used in figures should be defined in the caption.
- Labelling of artwork should be Arial 8 point font.
- Ideally, figure sizes should be 84 mm wide, 175 mm wide or the intermediate width of 130 mm.

Files

- Supply image files in EPS, TIFF, PDF or JPEG format.
- TIFF is preferred for halftones, i.e. medical images such as radiographs, MR scans etc.
- EPS is preferred for drawn artwork (line drawings and graphs).
- For JPEG files, it is essential to save at maximum quality, i.e. "10", to ensure that quality is satisfactory when the files are eventually decompressed.
- Files supplied in Word, PowerPoint or Excel may prove acceptable, but please supply in EPS, TIFF or JPEG if practicable. Other formats will not be usable.
- Do not supply GIF files – GIF is a compressed format that can cause quality problems when printed.
- Upload each figure separately and numbered.

Colour

- Unless essential to the content of the article, all illustrations should be supplied in black and white with no colour (RGB, CMYK or Pantone references) contained within them.
- The cost of reproduction of colour images will be charged to the author at the following rates: £300 for one colour image, £500 for two colour images and £100 for each subsequent additional colour image. All prices are exclusive of UK VAT.
- Images that do need to be reproduced in colour should be saved in CMYK, with no RGB or Pantone references contained within them.

Resolution

- Files should be saved at the appropriate dpi (dots per inch) for the type of graphic (the typical screen value of 72 dpi will not yield satisfactory printed results). Lower resolutions will not be usable.
- Line drawings – save at 800 dpi (or 1200 dpi for fine line work).
- Halftone and colour work – save at 300 dpi.

Composition

- The image should be cropped to show just the relevant area (i.e. no more than is necessary to illustrate the points made by the author whilst retaining sufficient anatomical landmarks). The amount of white space around the illustration should be kept to a minimum.
- Supply illustrations at the size they are to be printed, usually 76 mm wide (single column of text) or for especially large figures 161 mm (two columns of text).
- Annotations, e.g. arrows, should be used to indicate subtle but salient points. All annotations should be included within the images supplied.
- Patient identification must be obscured.

Additional points to note:

- Do not put a box around graphs, diagrams or other artwork.
- Avoid background gridlines unless these are essential (e.g. confidence limits).
- Fonts should be Adobe Type 1 standard – Helvetica or Times are preferred.
- Ensure that lettering is appropriately sized – should correspond to 8 or 9 pt when printed.
- Include all units of measurement on axes.
- All lines (e.g. graph axes) should have a minimum width of ¼ pt (0.1 mm) otherwise they will not print; 1 pt weight is preferable.
- Avoid using tints (solid black and white or variations of crosshatching are preferred), but any tints that are used must be at a minimum 5% level to print (but do not use too high a tint as it may print too dark).
- Do not use three-dimensional histograms when the addition of a third dimension gives no further information.

Appendices

Appendices should be used to include detailed background material that is essential for the understanding of the manuscript e.g. statistical analyses, very detailed preliminary studies, but which is too comprehensive to include as part of the main text.

Where possible, authors are encouraged to include all relevant material in the main body of the text, however, if an appendix is necessary it should be supplied as a separate file. If more than one appendix is included, these should be identified using different letters.

- An appendix may contain references, but these should be listed separately and numbered A1, A2, etc.
- Appendices must be referred to in the main text in the relevant section.

Supplementary material

Supplemental material is intended for material that would add value to your manuscript but is not essential to the understanding of the work. Supplementary material is typically used for including material that can not be accommodated in print form, for example multimedia files such as dynamic images, video/audio files etc.

There are no restrictions on supplementary file formats, though it is recommended that authors choose file types that the majority of readers will be able to open e.g.

- Text/Data: PDF, Word, Excel, Powerpoint, .txt
- Graphics: TIF, PNG, JPEG, GIF
- Video: AVI, MOV, MP4, MPEG, WMV
- Audio: mp3, m4a

Units, symbols and statistics

Authors should use the International System of Units (SI) [1]. Units of radiation should be given in SI, e.g. 1 Sv, 1 Gy, 1 MBq. Exceptions are mmHg for blood pressure and g dl⁻¹ for haemoglobin. For guidance, authors can refer to the publication *Units, Symbols and Abbreviations. A guide for medical and scientific authors* [2].

- All radiation factors (dose/time/fractionation) must be listed.
- Equations should be numbered (1), (2) etc. to the right of the equation. Do not use punctuation after equations.
- Do not include dots to signify multiplication – parameters should simply be typed closed up, or with a multiplication sign if necessary to avoid ambiguity.

Statistical Guidelines

The aim of the study should be clearly described and a suitable design, incorporating an appropriate number of subjects, should be used to accomplish the aim. It is frequently beneficial to consult a professional statistician before undertaking a study to confirm it has adequate power, and presentation of a power calculation within the paper demonstrates the ability of the study to detect clinically or biologically meaningful effects.

Details should be provided on selection criteria, whether data were collected prospectively or retrospectively, and any exclusions or losses to follow-up that might affect the study population. Information on subject characteristics in groups being compared should be given for any factors that could potentially bias the comparison of the groups; such information is often best presented in a tabular format in which the groups are in adjacent columns. If the study was randomized, details of the randomization procedure should be included.

Measures of variation should be included for all important results. When means are presented, the standard deviation or the standard error of the mean should also be given, and it should be clear which of these two measures is being quoted. When medians are given, measures of variation such as the interquartile range or overall range should also be included. Estimates of differences, e.g. between two means being compared, should be provided with 95% confidence limits to aid the reader and author to interpret the results correctly. Note that estimation of the size of effects, e.g. treatment or prognostic factor effects, is as important as hypothesis testing.

Statistical procedures should be described and referenced for all p-values given, and the values from which they were derived should be included. The validity of statistical procedures should also be confirmed, e.g. the t-test requires normal distribution(s) in the basic data and the chi-squared test is not valid when the expected numbers in cells are less than 5. Data may sometimes be transformed, e.g. using a log or square root transformation, to achieve normality. Non-parametric tests should be used when the conditions for normality are not met. It should be noted, however, that the Wilcoxon signed rank test (the non-parametric equivalent of the paired t-test) is semi-quantitative. If more than two groups are being compared then an analysis of variance should be performed before undertaking comparisons of pairs of groups. You are advised to seek the help of a professional statistician if you are uncertain of the appropriateness or interpretation of statistical methods.

Analysis of repeated measurements on the same subject can give rise to spurious results if comparisons are made at a large number of different time points. It is frequently preferable to represent each subject's outcome by a single summary measure chosen for its appropriateness. Examples of such measures are the area under the curve, the overall mean, the maximum or minimum, and the time to reach a given value. Simple statistics can then be applied to these summary measures.

The results of the evaluation of a test procedure should state clearly the criteria used to define positivity, and the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value should all be quoted together with their 95% confidence limits.

1. Goldman DT, Bell RJ, eds. *The International System of Units (SI)*. 5th edn. London, UK: HMSO; 1987.
2. Baron DN, ed. *Units, symbols and abbreviations. A guide for medical and scientific authors*. 5th edn. London, UK: Royal Society of Medicine Press; 1994.