



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E
BIOLÓGICAS - PPGSB**

MARCOS ANDRÉ DE OLIVEIRA

**REDE NEURAL ARTIFICIAL NA CLASSIFICAÇÃO DE PACIENTES
COM LESÕES CUTÂNEAS COMO TRIAGEM AO AMBULATÓRIO
DERMATOLÓGICO DE UMA UNIVERSIDADE NO SERTÃO
PERNAMBUCANO**

PETROLINA - PE

2021

MARCOS ANDRÉ DE OLIVEIRA

**REDE NEURAL ARTIFICIAL NA CLASSIFICAÇÃO DE PACIENTES
COM LESÕES CUTÂNEAS COMO TRIAGEM AO AMBULATÓRIO
DERMATOLÓGICO DE UMA UNIVERSIDADE NO SERTÃO
PERNAMBUCANO**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde e Biológicas, da Universidade Federal do Vale do São Francisco, com ênfase na Linha de Pesquisa II: Biodiversidade, Tecnologia e Recursos Naturais.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Duarte
Guimarães

Coorientadores:

Prof. Dr. Rodrigo Pereira Ramos

Prof. Dr. Itamar Santos

PETROLINA-PE

2021

O48r Oliveira, Marcos André de
Rede Neural Artificial na Classificação de Pacientes com leões cutâneas como triagem ao ambulatório dermatológico de uma universidade no Sertão Pernambucano / Marcos André de Oliveira – Petrolina-PE, 2021.

xi, 69 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina, Petrolina-PE, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Duarte Guimarães.

1. Câncer de Pele. 2. Melanoma. 3. Rede Neural Artificial. 4. Inteligência Artificial. I. Título. II. Guimarães, Marcos Duarte. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.99477

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Biblioteca da UNIVASF
Bibliotecária: Adriana Santos Magalhães CRB-4/2275

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCOS ANDRÉ DE OLIVEIRA

REDE NEURAL ARTIFICIAL NA CLASSIFICAÇÃO DE PACIENTES COM LESÕES
CUTÂNEAS COMO TRIAGEM AO AMBULATÓRIO DERMATOLÓGICO DE UMA
UNIVERSIDADE NO SERTÃO PERNAMBUCANO

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Biodiversidade, Tecnologia e Recursos Naturais, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 10 de fevereiro de 2021

Banca Examinadora

Marcos Duarte Guimarães

Marcos Duarte Guimarães (25 de February de 2021 16:36 GMT-3)

Marcos Duarte Guimarães, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes

Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes (25 de February de 2021 20:10 GMT-3)

Tânia Rita Moreno de Oliveira, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Marcelo Domingues de Faria

Marcelo Domingues de Faria (26 de February de 2021 10:30 GMT-3)

Marcelo Domingues de Faria, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Ao meu Deus, Salvador,
Senhor, amigo e inspirador, tudo que tenho e sou!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela vida, capacidade, criatividade e a oportunidade de dar esse humilde primeiro passo no mundo acadêmico e maravilhar-me no saber científico que Ele inspirou a humanidade a construir.

Aos meus pais, José e Maria, por todo amor e investimento em mim, os quais ensinaram-se a ler com a Bíblia e livros de ciência. Por minha querida avó materna, Rita, recém falecida nestes dias, que cuidou de mim na minha infância. Aos meu irmão Fábio pela motivação.

A Carla Eliza, minha esposa, companheira e inspiradora nos últimos 22 anos, por ajudar-me e desafiar-me a ingressar na vida acadêmica novamente.

Aos meus filhos Yohan e Elise, pela paciência, ternura, compreensão e aprendizado juntos nessa caminhada.

Ao meu pastor Gileade, pelos conselhos, por acreditar e motivar a este desafio.

Aos amigos, irmãos de fé, conselheiros e Igreja.

Ao Prof. Dr. Marcos Duarte por acreditar e guiar-me nesses 2 anos na academia, despertando-me para a pesquisa científica.

Ao Professor Dr. Ricardo Santana, pela parceria e orientações. Ao meu co-orientador interno, Dr. Rodrigo Pereira Ramos, por guiar-me pelo campo da *machine learning*, pelo Prof. Dr. Itamar Santos pela direção no campo da dermatologia e parceria.

A todos os excelentes e admiráveis docentes desse Programa que acrescentaram-me não apenas o desejo e ferramentas para a pesquisa acadêmica, como partilharam um pouco de si mesmos e causaram um impacto muito positivo na minha vida.

Agradeço a Coordenação desse Programa, pela atenção e organização, especialmente a Paulina e a Profa. Dra. Patrícia Avelino. Ao CAPES pelo financiamento desse Programa. Ao HU-UNIVASF pela parceria.

Também o agradecimento à FACEPE pela parceria por meio de bolsa de estudos.

RESUMO

O Melanoma representa 3% das neoplasias cutâneas e 30% dos tumores malignos no Brasil, porém com bom prognóstico, se tratado precocemente. A regra ABCDE auxilia no diagnóstico, bem como o dermatoscópio, sendo confirmado por meio de exame histopatológico. O uso de uma Rede Neural Artificial tem alcançado em média, 90% de acurácia na classificação do melanoma e se embarcada em um smartphone pode contribuir como ferramenta de triagem de pacientes em regiões de difícil acesso. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a acurácia da classificação de lesões cutâneas por uma rede neural artificial em um aplicativo de smartphone, como ferramenta de triagem para o ambulatório dermatológico de uma universidade do sertão do Brasil. O estudo foi exploratório e experimental, de corte transversal, aplicado de modo prospectivo a um banco de dados de imagens de lesões cutâneas de pacientes maiores de dezoito anos e menores de oitenta, cujo diagnóstico foi confirmado por meio de histopatológico. Após o treinamento, a rede neural classificou melanomas com sensibilidade e especificidade de 81,89% e 88,70% respectivamente, nevos melanocíticos com especificidade de 71,81% e 90% respectivamente e ceratose seborreica com especificidade de 94,78% e sensibilidade de 21%. O teste de acurácia do aplicativo, denominado espIApele, obteve êxito em classificar as lesões de pele nevos melanocíticos, ceratose seborreica e melanoma, com sensibilidade de 72,7% e uma especificidade de 76,2% para este último; ainda para os nevos melanocíticos, uma sensibilidade de 52,1% e uma especificidade de 62,8; uma sensibilidade de 28% e especificidade de 79,5% para a ceratose seborreica. Segundo a literatura especializada, esta rede neural artificial embarcada no aplicativo para smartphone espIApele, com este nível de acurácia na classificação do melanoma possui potencial para ser utilizado como ferramenta de triagem para um ambulatório dermatológico.

Palavras-chave: Rede Neural Artificial, Melanoma, Câncer de pele.

ABSTRACT

Melanoma represents 3% of skin neoplasms and 30% of malignant tumors in Brazil, but with a good prognosis, if treated early. The ABCDE rule assists in the diagnosis, as well as the dermatoscope, being confirmed through histopathological examination. The use of an Artificial Neural Network has reached on average, 90% accuracy in the classification of melanoma and if loaded on a smartphone, it can contribute as a screening tool in regions of difficult access. Thus, the objective of this study was to evaluate the accuracy of the classification of skin lesions by an artificial neural network in a smartphone application, as a screening tool for the dermatological outpatient clinic of a university in the semi-arid region of the northeastern Brazil. The study was exploratory and experimental, cross-sectional, applied prospectively to a database of images of skin lesions in patients over eighteen and under eighty, whose diagnosis was confirmed through histopathology. After training, the neural network classified melanomas with a sensitivity and specificity of 81.89% and 88.70% respectively, melanocytic nevi with a specificity of 71.81% and 90% respectively, and cerebral hemorrhage with a specificity of 94.78% and sensitivity 21%. The accuracy test of the smartphone application called esplApele was successful in classifying melanocytic nevi, seborrheic keratosis and melanoma skin lesions, with a sensitivity of 72.7% and a specificity of 76.2% for the latter; also for melanocytic nevi, a sensitivity of 52.1% and a specificity of 62.8; a sensitivity of 28% and specificity of 79.5% for seborrheic keratosis. According to specialized studies, an artificial neural network embedded in a smartphone application with this level of accuracy in the classification of melanoma, has the potential to be used as a screening tool for a dermatological ambulatory

Keywords: Artificial Neural Network, Melanoma, Skin Cancer

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Região da rede interestadual Pernambuco-Bahia, Rede PEBA.....	14
Figura 2 - As camadas da pele.....	15
Figura 3 – Esquema representativo da constituição da pele.....	16
Figura 4 – Os estratos da pele.....	17
Figura 5 – Esquema representativo da Melanogênese.....	18
Figura 6 - Camadas papilar e reticular da epiderme.....	19
Figura 7 - Taxonomia parcial.....	21
Figura 8 – Exemplos de Ceratose seborreica.....	22
Figura 9 – Nevos displásico ou melanocítico.....	23
Figura 10 – Estágios do MM de acordo com sítio de invasão.....	26
Figura 11 - Classificação do Malenoma.....	27
Figura 12 - Neurônio artificial e biológico.....	34
Figura 13 - Multi camadas de perceptrons	35
Figura 14 - Treinamento profundo.....	39
Figura 15 - Matriz de confusão.....	42
Figura 16 - Curva ROC e curvas de diferentes Classificadores	43
Figura 17 - Equação de Cálculo amostral populacional	45
Figura 18 - Etapas de Construção do modelo Preditivo	46
Figura 19 - Modelo de Acurácia da rede RNA	49
Figura 20 - Modelo de erros da rede	50
Figura 21 - Matrix de Confusão quanto à acurácia da medição da rede.....	51
Figura 22 - Curva ROC do RNA.....	51
Figura 23 - Ícone do Aplicativo esPIA Pele.....	52
Figura 25 - Tela inicial esPIA Pele.....	53
Figura 26 - Tela de dados epidemiológicos.....	54
Figura 27 - Tela de análise e detecção de lesões de pele.....	54
Figura 28 - Filtros aplicados na consulta no website do ISIC	55
Figura 29 - Tela de consulta do website do ISIC	55
Figura 30 - Distribuição da predição das lesões	57
Figura 31 - Gráfico da distribuição da predição das lesões	57
Figura 32 - Curva ROC - MM.....	58

Figura 33 - Curva ROC - Nevos.....	58
Figura 34 - Curva ROC - Ceratose.....	59
Figura 35 - Correlação da Curva ROC entre MM, nevos e ceratose.....	59
Figura 36 - Distribuição de lesões de pele segundo percentuais de acurácia.....	61
Figura 37 - Comparação dos resultados com outros estudos.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
HU-UNIVASF	Hospital Universitário da Univasf
MM	Melanoma
CS	Ceratose Seborreica
NM	Nevos melanocíticos
NMC	Nevos melanocíticos congênitos
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
HPV	Papiloma vírus humano
HIV	Vírus da imuno deficiência humana
MDS	MM de disseminação superficial
MN	MM nodular
MLM	MM lentigo maligno
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
MAPK/EPK	Atividade mitogênica da proteína quinase
INCA	Instituto Nacional do Câncer
DCNN	<i>Deep Convolutional Network</i>
2D	Dimensional
ISIC	<i>International Skin Imaging Collaboration</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	A PELE.....	15
2.1.1.	Camadas da pele	15
2.1.1.1	<u>Epiderme</u>	16
2.1.1.2	<u>Derme</u>	19
2.1.1.3	<u>Hipoderme</u>	20
2.2	TUMORES DE PELE.....	20
2.2.1	Ceratose seborréica	21
2.2.2	Nevos melanocíticos	22
2.3	CANCER DE PELE.....	23
2.3.1	Carcinoma basocelular	24
2.3.2	Carcinoma espinocelular	24
2.3.3	Melanoma	25
2.3.3.1	<u>Classificação dos Melanomas</u>	26
2.3.3.2	<u>Fisiopatologia</u>	27
2.3.3.3	<u>Sinais e sintomas</u>	28
2.4	VISÃO COMPUTACIONAL.....	32
2.4.1	Redes neurais artificiais	33
2.4.1.1	<u>O Perceptron</u>	34
2.4.1.2	<u>O Perceptron de múltiplas camadas</u>	35
2.4.2	Aprendizagem de Máquina	36
2.4.3	Aprendizagem Profunda de Máquina	37
2.4.4	Rede neural convolucional ou Network Neural Convolucional	37
2.4.5	Aprendizagem por Transferência	39
2.4.6	A rede MobileNet	40
2.4.7	Métricas	40
3	PROCEDIMENTOS E MÉTODOS	44
3.1	ABORDAGEM METODOLÓGICA E TIPO DE PESQUISA	44

3.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO.....	44
3.2.1	População	44
3.2.2	Amostra	44
3.3	COLETA DE DADOS E PROCESSAMENTO.....	45
3.3.1	Seleção do banco de dados de imagens	45
3.3.2	Confecção do modelo preditivo	46
3.3.3	Pré-processamento	46
3.3.4	Classificação	47
3.3.5	Desenvolvimento do aplicativo	47
3.3.6	Coleta das imagens das lesões cutâneas para experimento	48
3.3.7	Experimento de testagem	48
3.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	48
4	RESULTADOS	49
4.1	PERFORMANCE DO TREINAMENTO.....	49
4.2	MATRIZ DE CONFUSÃO.....	50
4.3	DESENVOLVIMENTO DE APLICATIVO MÓVEL.....	52
4.4	REALIZAÇÃO DA COLETA DE IMAGENS DE LESÕES.....	55
4.5	REALIZAÇÃO DO EXPERIMENTO DE TESTAGEM.....	55
4.5.1	Seleção e impressão da amostra das imagens.....	56
4.5.2	Preparação do material para o experimento	56
4.5.3	Experimento de testagem	56
4.5.4	Tabulação de dados	56
4.6	DISTRIBUIÇÃO DAS PREDIÇÕES.....	57
5	DISCUSSÃO	60
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
7	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

A *cúrtis*, popularmente chamada de “pele”, é um dos maiores órgãos responsáveis pela função de regular a temperatura, sobretudo pela proteção do corpo dos fatores do mundo exterior, fato observável na alta taxa de mortalidade nos casos de perda de pele por conta de queimaduras. A pele também pode desenvolver câncer, o qual se origina quando uma célula falha em copiar seu DNA com precisão durante o ciclo celular, podendo resultar em uma mudança permanente deste, chamada de mutação e, ao proliferar-se, dá-se então início a um câncer. Atualmente há centenas de tipos de neoplasias, originados de diferentes tecidos e o de câncer de pele é um dos maiores em incidência global (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY, J. *et al.*, 2018).

O câncer de pele é uma classe variada dentre as neoplasias. Grande parte é classificada de acordo com a origem celular, tais como o epitelial, melanocítico ou linfocítico. Classificam-se, inicialmente, como câncer de pele não MM (NMM), o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC); o MM (MM) ocorre com mais frequência em populações de pele caucasianas e dentre os do tipo NMM (DAVIS, L. E.; SHALIN; TACKETT, 2019).

O MM, por sua vez, representa, em média, apenas 3% de todos os casos de neoplasia maligna de pele, entretanto é o que tem maior potencial para a metástase com mortalidade em aproximadamente 90% dos casos, porém possui grande probabilidade de cura se diagnosticado e tratado precocemente (DIKA *et al.*, 2020).

Em 2018, em um milhão de casos de câncer de pele não MN no mundo, a mortalidade foi de 6,5%, enquanto que dos 288 mil casos de MN, a mortalidade foi de 21%. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), de 4.594 de óbitos por câncer de pele, 1.978 foram por MN. Dos 625 mil casos novos de câncer estimados para cada ano no Brasil até 2022, 28% serão de câncer de pele NMM (BRAY, F *et al.*, 2018; INCA, 2019; 2021).

Inicialmente, o diagnóstico é realizado por um especialista com o auxílio do dermatoscópio durante o exame clínico em geral. No caso do MM, o protocolo ABCDE contribui na diferenciação em relação às demais lesões. No entanto, o “padrão outro” para a confirmação diagnóstica continua sendo o exame

histopatológico, realizado por um patologista em um laboratório, a partir da análise das imagens do tecido epidérmico, retirado com biópsia (HASAN, A.; NAFIE; ABBADI, 2020; LIU, R. *et al.*, 2020; TAS, 2020).

Por meio de técnicas apresentadas na literatura recente, é possível processar imagens clínicas para identificar características neoplásicas por meio de aprendizado de máquina, gerar uma rede neural artificial (RNA) com a capacidade de classificar imagens de lesões de pele e encapsulá-la em um aplicativo móvel (app) de celular smartphone (CHAN *et al.*, 2020; PURI *et al.*, 2020).

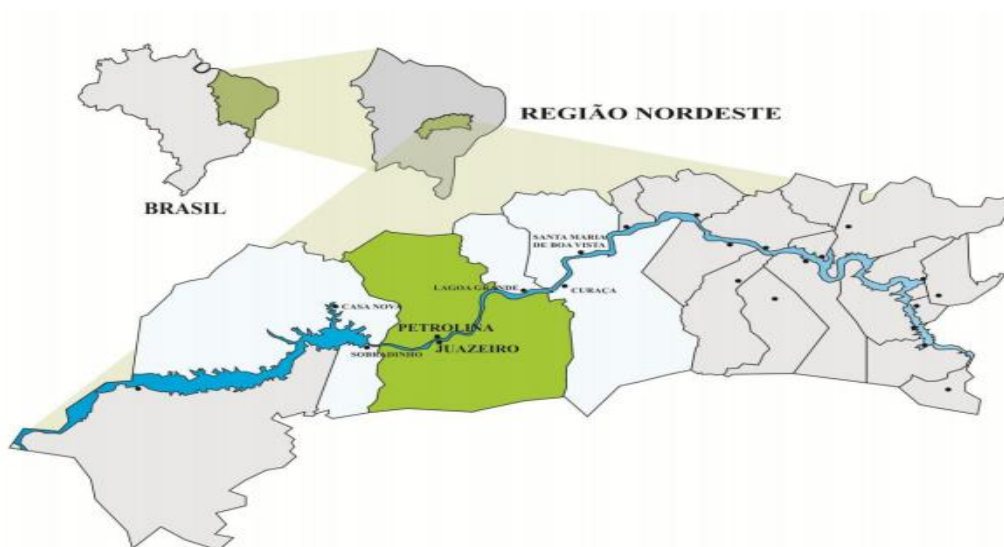
Nos últimos anos, estudos voltados a aperfeiçoar o emprego de RNAs como ferramenta de diagnóstico auxiliado por computador (CAD, têm indicado acuracidade na classificação de lesões cutâneas, semelhante a de especialistas experientes (BRINKER *et al.*, 2019; MARON *et al.*, 2019).

Considerando os avanços na utilização da tele dermatologia, por meio de diversos aplicativos em smartphones para consultas e as deficiências na atenção primária à saúde, devido a situações geográficas e de escassez de médicos, seria oportuna a utilização de uma RNA. Isso seria a partir de um aplicativo para smartphone como ferramenta de triagem dos pacientes atendidos e respectivo referenciamento para a atenção secundária, reduzindo o tempo de espera dos pacientes acometidos com a lesão neoplásica (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2020; JONES, O. T. *et al.*, 2019; OMARA *et al.*, 2020).

A região do Vale do São Francisco possui população residente em área urbana e rural, dispondo de áreas onde a cobertura quanto a atenção básica de saúde ainda é limitada, tanto pela localização, pelas políticas públicas de saúde, condições sócio-econômicas da população e dos municípios. Não dispõe de todos os tipos de especialidades necessitando referenciar o paciente para que este obtenha avaliação de um dermatologista. No entanto as vagas são restritas por município e nem todos conseguem alcançar a tempo de receber o tratamento adequado para o câncer de pele, sobretudo o MM. Portanto representa uma destas regiões de difícil acesso geográfico quanto aos serviços de saúde, no que tange à atenção especializada em dermatologia (PEREIRA, 2017).

A Rede Interestadual de Saúde Pernambuco-Bahia (PEBA) é uma rede de referência e contrarreferência entre os serviços de assistência à Saúde de 53 municípios, que se localizam na região do Vale do São Francisco, no Sertão do país conforme Figura 1 (FEITOSA, 2016; PETROLINA, 2017).

Figura 1 - Região da rede interestadual Pernambuco-Bahia, Rede PEBA.



Fonte: FEITOSA, 2016

Diante da magnitude do câncer cutâneo e da realidade da região do Vale do São Francisco, o objetivo deste estudo é avaliar a acurácia da classificação de lesões cutâneas por meio de *machine learning* em um aplicativo para dispositivos móveis, como triagem para o referenciamento no ambulatório dermatológico do HU-Univasf.

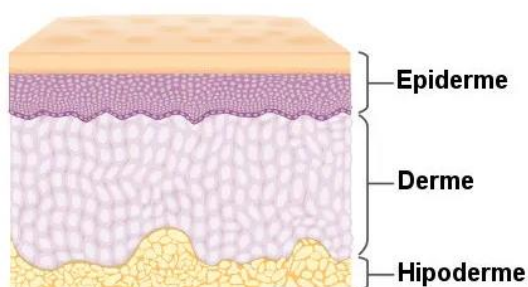
A fim de alcançar o alvo da pesquisa, foram elencados os seguintes objetivos específicos: selecionar o banco de imagens que será utilizado para o treinamento da RNA; confeccionar uma Rede Neural Artificial (RNA) para reconhecimento e classificação das imagens de lesões de pele; desenvolver um aplicativo móvel para smartphones a fim de capturar as imagens das lesões de pele; coletar imagens de lesões de pele randomizadas de bancos de dados de imagens para o experimento de testagem da acurácia da RNA; realizar o experimento de testagem da acurácia da RNA com o aplicativo móvel.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A PELE

A pele desempenha variadas funções vitais para os seres humanos. Age como envoltório e é a primeira linha de defesa entre o ambiente externo e a parte interna do corpo. Dentre suas funções, as principais são a proteção contra agressores externos físicos ou químicos, proteção contra injúrias, infecções, infestações, alérgenos, bem como a radiação ultravioleta, que é responsável por danos ao material genético. Além disso, a pele também cumpre outras funções fisiológicas, como evitar a perda de fluidos corporais como a linfa, sangue e água; síntese de vitamina D; controle da temperatura corporal; e função sensorial para o tato, dor, calor ou frio (CRAYTHORNE; AL-NIAMI; LIU-SMITH; 2017).

Figura 2- As camadas da pele.



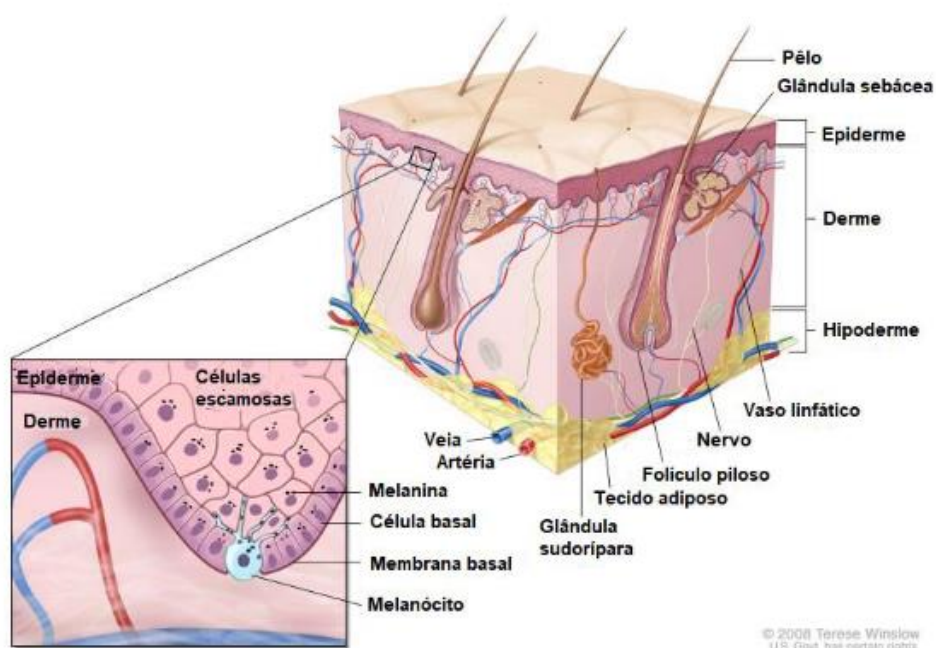
Fonte: SANTOS, 2020.

A pele possui diversos elementos como demonstrados na figura 2, formados por tecidos diferenciados e distribuídos em camadas: a epiderme, derme e hipoderme, cada uma com estruturas e funções definidas (WANG; ZHAO, 2016; ZHENG, 2017).

2.1.1. Camadas da pele

A pele é constituída por uma camada fina e superficial chamada de epiderme e por uma camada mais grossa e profunda chamada de derme. Abaixo da pele fica a hipoderme, que une a derme aos tecidos e aos órgãos subjacentes. Pode ser visualizada através da figura 3 (SANTOS, 2020; LIU-SMITH; JIA; ZHENG, 2017).

Figura 3 - Esquema representativo da constituição da pele



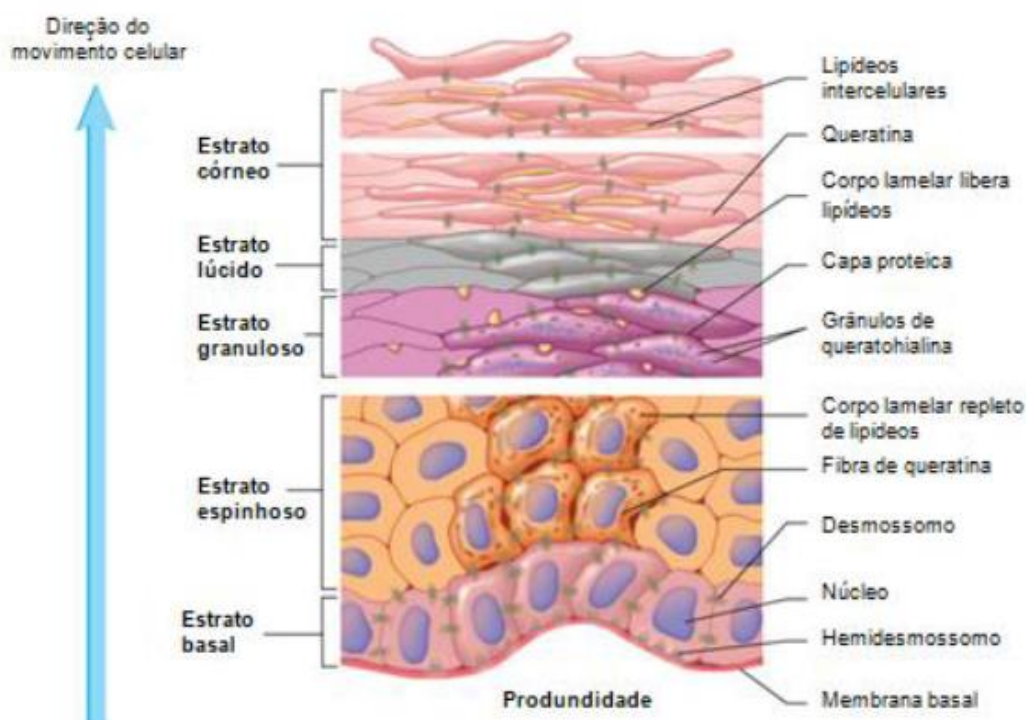
Fonte: Adaptado de PQD Adult Treatment Editorial Board, 2017

2.1.1.1 Epiderme

A epiderme é a porção mais externa, sendo diferenciada pela pele espessa que é encontrada na palma das mãos e dos pés e pele fina, que protege o restante do corpo, formada pelo tecido epitelial. As células que se apresentam em maior quantidade são os queratinócitos, pois eles produzem uma mistura proteica, a qual chamamos de queratina. A epiderme apresenta ainda três tipos de célula: os melanócitos, que sintetizam pigmento, as células de Langerhans, que são responsáveis pela resposta imune da pele, e as de Merkel, que são especializadas, associadas às terminações nervosas, responsáveis pela detecção de toque leve e pressão superficial (BARRETT *et al.*, 2019; DIDONA *et al.*, 2018).

Os queratinócitos mudam de forma e composição química por meio de um processo chamado de queratinização, com processos diferenciados que ocorrem do mais profundo ao mais superficial. Os cinco estratos são o basal ou germinativo, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo (Figura 4). O número de camadas celulares em cada estrato e até mesmo o número de estratos na pele variam, dependendo da sua localização no corpo (VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016).

Figura 4 – Os estratos da pele



Fonte: Adaptado de VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016

As células do estrato basal se dividem por intermédio da mitose e algumas das células recém-formadas tornam-se as células dos estratos mais superficiais, os queratinócitos e melanócitos, fazendo com que haja a renovação da epiderme. No estrato espinhoso, há o acúmulo de fibras de queratina e corpos lamelares que conferem a manutenção da coesão entre as células da epiderme e resistência ao atrito. No estrato granuloso, há o acúmulo de grânulos de querato-hialina, com proteína rígida e liberam lipídios. No estrato lúcido, as células já estão mortas e contêm querato-hialina dispersa. No estrato córneo, tais células possuem queratina, e são cercadas de lipídios. Nesta etapa de diferenciação, os queratinócitos estão sem vida e sofrem uma constante descamação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; MILLER; JEFFREY, 2019).

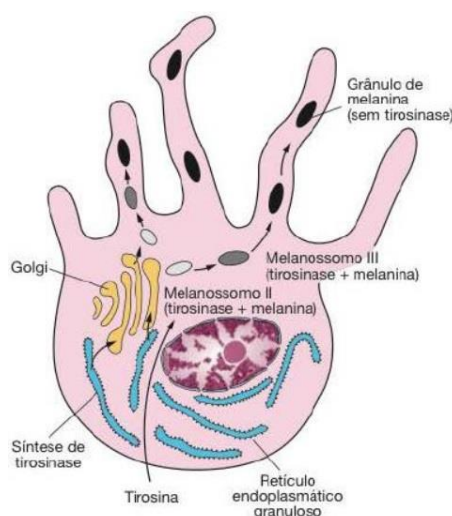
a. Espessura da pele: De acordo com a estrutura, será grossa ou fina. A pele espessa tem as cinco camadas do estrato epitelial, e o estrato córneo possui muitas camadas. Encontramos a pele espessa em regiões que sofrem atrito ou pressão, como palma das mãos, plantas dos pés e ponta dos dedos. Já a pele fina, que cobre o restante do corpo, possui menos camadas de células em seus

estratos; o estrato granuloso é constituído frequentemente por uma ou duas camadas de células, e o estrato lúcido geralmente está ausente (VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016).

b. Coloração: Os fatores que determinam a cor da pele incluem a pigmentação, circulação sanguínea e espessura do estrato córneo. Melanina, caroteno e hemoglobina são os três pigmentos que dão a variabilidade de cores da pele. A melanina é um grupo de pigmentos responsável, principalmente, pela coloração da pele, pelos e olhos. A melanina é produzida pelos melanócitos e a diferença entre os tons de pele se deve à quantidade de pigmento que estes produzem e transferem para os queratinócitos. Além de dar coloração, a melanina serve como proteção contra os raios UV. Quando nos expomos a esse tipo de radiação, estimulamos a produção de melanina. Ela é depositada no núcleo das células, cuja função é impedir que o material genético seja lesado (GERARD J. TORTORA; DERRICKSON, 2016; VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016).

c. Melanogênese: é o processo de sintetização de melanina. Os melanócitos utilizam a tirosinase para transformar o aminoácido tirosina em 3,4-dihidroxifenilalanina ou dopa, produzindo dopa-quinona, que se converte em melanina conforme a figura 5.

Figura 5 - Esquema representativo da Melanogênese.



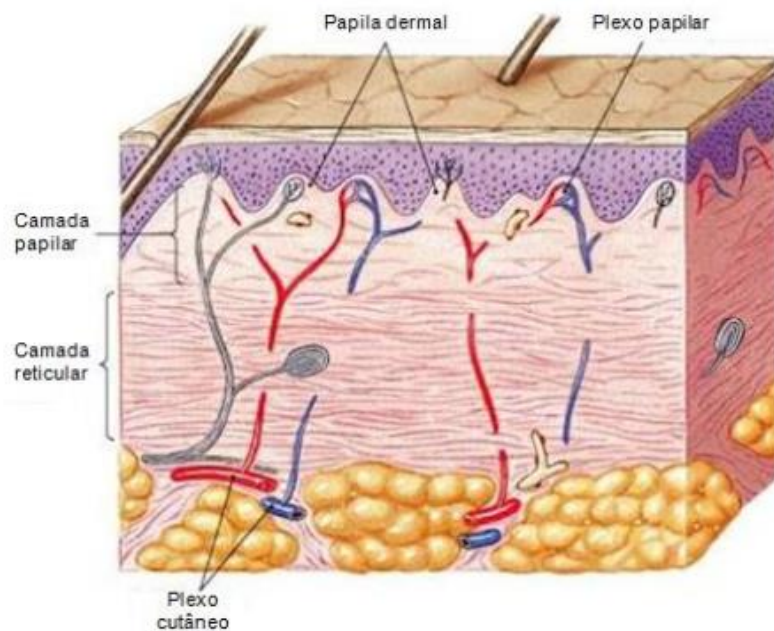
Fonte: Junqueira e Carneiro, 2018.

Os polirribossomos sintetizam a tirosinase e, no retículo endoplasmático granuloso, são armazenadas em vesículas do complexo de Golgi - os melanossomos, iniciando a síntese da melanina. Quando o melanossomo já está repleto dela, perde a sua atividade tirosinática e recebe o nome de grânulo de melanina, que migra pelos prolongamentos dos melanócitos e são inseridos no citoplasma dos queratinócitos (EROSCHENKO, 2017; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

2.1.1.2 Derme

A derme é o tecido conjuntivo onde a epiderme se apoia, unindo a pele ao subcutâneo ou hipoderme. É composta por três tipos de tecido conjuntivo: colágeno, tecido elástico e fibras reticulares. É formada por duas camadas, ilustrada na figura 6.

Figura 6 – Camadas papilar e reticular da epiderme.



Fonte: Adaptado de Modesto Júnior College, 2017

- Camada Papilar: conjuntivo frouxo que origina as papilas dérmicas, as quais ajudam na fixação da derme e na nutrição das células da epiderme por meio dos vasos na camada reticular da derme.
- Camada Reticular: conjuntivo denso que possui fibras do sistema elástico, onde se encontram os vasos sanguíneos, folículos pilosos, glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas. Finalmente, está a hipoderme, que é formada por tecido

conjuntivo frouxo e fica na região mais profunda da pele, unindo a pele aos órgãos subjacentes.

2.1.1.3 Hipoderme

Localiza-se abaixo da derme, não fazendo parte da pele. Responsável por unir a derme aos órgãos subjacentes e fornece vasos sanguíneos e nervos à epiderme. Fibroblastos, adipócitos e macrófagos são os principais tipos celulares presentes nesta camada. O panículo adiposo, além de servir como depósito nutritivo de reserva, fornece o modelamento do corpo, isolamento térmico e proteção mecânica às pressões e traumas externos. Ademais, a pele também possui diversas outras estruturas, como glândulas sebáceas, sudoríparas, pelos, unhas, inervação e vascularização. Dada sua característica de proteção, é um órgão que se renova constantemente e, após ser lesado, o tecido injuriado se recompõe em poucos dias (EROSCHENKO, 2017).

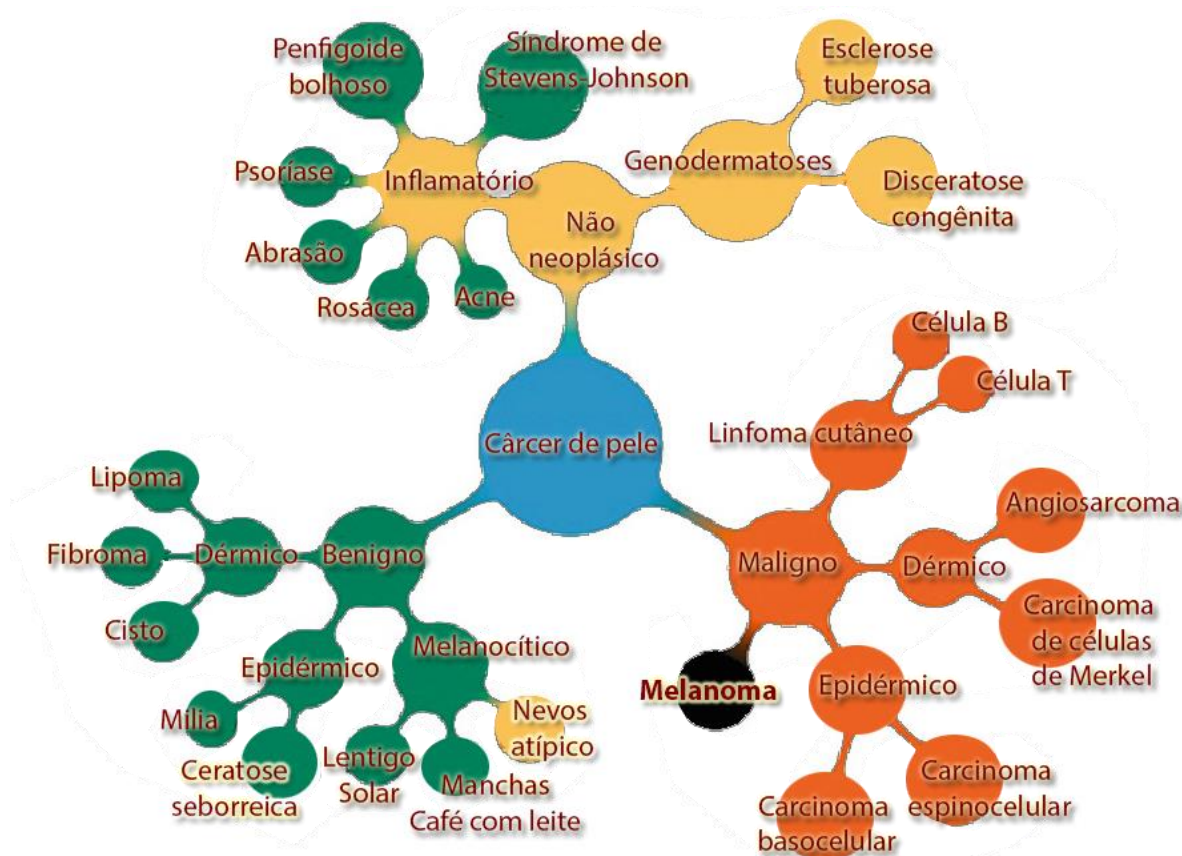
2.2 TUMORES DE PELE

A pele ainda pode sofrer com os fenômenos patológicos básicos que são determinadas pelas variações morfológicas, que caracteriza o câncer de pele pelo crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a epiderme e a derme. As neoplasias cutâneas podem ser classificadas como benignas e malignas. Aquelas, não avançam outras regiões do corpo, estas, invadem outros tecidos ou órgãos adjacentes (LATTOOFI *et al.*, 2019; BARATA, 2021).

Em 2017, ocorreram eventos que organizaram o entendimento das manifestações cutâneas inflamatórias, tumorais com aspectos benignos e malignos. Assim, conseguiu-se categorizar as diversas formas, partindo de uma revisão sistemática com metanálise. Como resultado, houve um crescimento de pesquisas e publicações quanto aos avanços diagnósticos dos diversos tipos de tumores de pele, sobretudo aqueles que possuem características semelhantes ao MM e suas variações, permitindo inclusive a diminuição de falsos positivos para MM. A pesquisa enfatiza a ocorrência de um dos tumores benignos; se for derivado de alteração na genética celular no âmbito da epiderme, chama-se verruga ou seratose seborreica e o outro, de igual importância para confundir na detecção do MM, é o tumor nevus melanocítico, que se desenvolve no âmbito de células melanocíticas (APALLA; LALLAS *et al.*; ESTEVA; 2017).

Com base nos achados, foi possível retratar como ocorre os tumores e as origens comuns a que se devem as semelhanças e diferenças, muitas vezes percebidas clinicamente, mas difíceis de diferenciar conforme figura 7.

Figura 7 - Taxonomia parcial



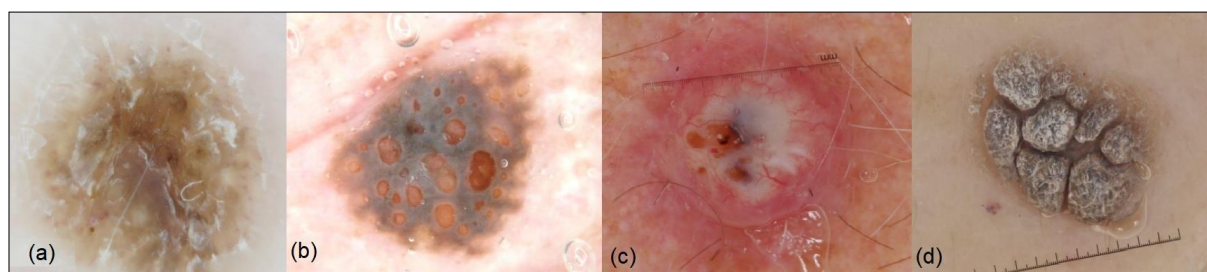
Fonte: Adaptado de APALLA; ESTEVA, 2017

2.2.1 Ceratose Seborreica

Queratose, ceratose ou verruga seborreica é um tumor epitelial benigno que se forma pela proliferação epidérmica à custa de células basais, que podem ser pigmentadas, sendo mais comuns a partir dos 50 anos e nos caucasianos. De etiologia desconhecida, existem associação familiar e possibilidade de participação de fatores de crescimento em sua gênese. Clinicamente, apresenta-se como pápula acastanhada, delimitada, em qualquer área fotoexposta do tegumento, excluindo-se a região palmoplantar. Na dermatoscopia, é caracterizada principalmente por pseudocistos córneos, que são formações intraepidérmicas arredondadas e amareladas ou pseudoaberturas foliculares, ambas preenchidas por queratina, de coloração castanho-enebrecida, de bordas bem demarcadas (JONES, *et al.*, 2020).

Tais aspectos podem ser observados em nevos melanocíticos papilomatosos, no entanto, é comum nas queratoses seborreicas. Outros aspectos verificáveis são as bordas em roído de traça ou em geleia, nas lesões mais planas, e o aspecto cerebriforme nas mais papulosas. Em algumas situações, apenas o estudo anatomopatológico confirma o diagnóstico, podendo simular MM tanto no exame clínico como no dermatoscópico, observadas na figura 8 (CODELLA; 2017; BRANDÃO, 2020).

Figura 8 – Exemplos de Ceratose seborreica - Legenda: (a) e (b) Pápula acastanhada e delimitada, pseudocistos córneos ou em geleia, (c) formações intraepidérmicas arredondadas e amareladas, (d) pseudoaberturas foliculares com bordas demarcadas.



Fonte: CODELLA, 2017

2.2.2 Nevos Melanocíticos

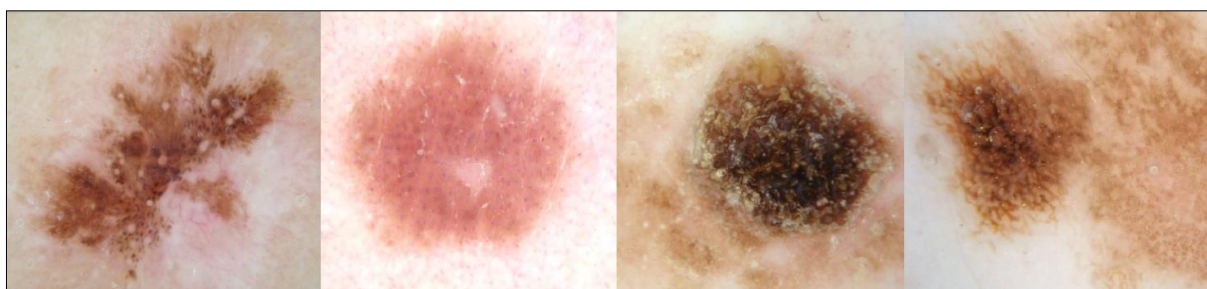
Nevo displásico ou melanocítico tem esta expressão porque a palavra “melanocítico” significa que esta pinta possui o pigmento melanina na sua composição. Este nevo pode ser juncional ou composto, dependendo das camadas da pele em que a pinta está localizada. Com frequência, é confundido com o MM, mas é de origem benigna, sendo afastada a possibilidade, muitas vezes, apenas com o resultado da biópsia de uma pinta suspeita de MM (APALLA; LALLAS; *et al.*, 2017).

Os nevos melanocíticos são tumores benignos constituídos por uma proliferação de melanócitos formando ninhos. Apresentam grande variedade clínica e patológica, classificando-se em dois grandes grupos: nevos melanocíticos adquiridos (NMA) e nevos melanocíticos congênitos (NMC). NMA é uma lesão que surge após o nascimento. Eles geralmente são pequenos, portanto, qualquer lesão maior que 15 milímetros é provavelmente congênita. A apresentação clínica é altamente variável. Os NMAs podem estar localizados em qualquer área da pele, incluindo membranas mucosas, área subungueal e áreas acrais, inserindo as

palmas das mãos e plantas dos pés. A contagem de nevo mostrou ser um fator de risco para MM maligno. O diagnóstico diferencial entre nevos melanocíticos (NM) e MM são frequentemente realizados na prática clínica dermatológica e, ocasionalmente, apresentam notável grau de dificuldade (GONG; ZHENG; LI, 2019; BOTTON, 2020).

O nevo displásico é sempre benigno e ele não é considerado um precursor do MM. Este tipo de pinta apresenta células irregulares, mas que não são malignas conforme exemplificada na figura 9. Entretanto, a aparência visual do nevo displásico pode se confundir com a do MM, por isso, muita atenção deve ser dada, porque as pessoas com tal situação apresentam risco maior para desenvolvimento de MM ao longo de suas vidas. Caso possuam familiares com MM, esse risco aumenta ainda mais (INCA, 2019; BRANDÃO, 2020).

Figura 9 – Nevos displásico ou melanocítico, pode ser de forma irregular, róseo, marrom ou acastanhado



Fonte: CODELLA, 2017

Além disso, quanto maior a quantidade de nevos displásicos a pessoa tiver, o risco de desenvolver MM aumenta também. Hoje em dia, o nevo displásico é considerado um marcador tumoral, ou seja, quem possui, aumenta o risco de ter um MM. Portanto, pessoas que já tiveram o diagnóstico de nevo displásico têm que realizar um acompanhamento médico periódico de sua pele e pintas. A frequência do acompanhamento deverá ser informada pelo médico que lhe examina (CODELLA, 2017).

2.3 O CÂNCER DE PELE

O câncer de pele é o tipo mais comum de câncer. Resulta principalmente de danos causados pela radiação ultravioleta e, em alguns casos, podem ser induzidos por produtos químicos, raio-x, depressão do sistema imunológico, inflamação e até mesmo herança genética. A radiação ultravioleta age diretamente no núcleo das

células epidermais, danificando o seu material genético (DNA) e gerando mutações em oncogenes e genes supressores de tumor; assim, características das células anormais passarão para as novas células por meio de divisões mitóticas (APALLA; NASHAN; *et al.*, 2017; ROFFMAN *et al.*, 2018).

Existem três tipos principais de câncer de pele: MM, carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). CBC e CEC são frequentemente referidos como câncer de pele não MM (CPNMM), relativamente não letais e curáveis por cirurgia. O MM é o câncer de pele mais mortal. Tem incidência de 1/10 e mata oito vezes mais do que o CPNM (VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016)

2.3.1 CARCINOMA BASOCELULAR:

O CBC é o tipo mais comum de câncer de pele em pessoas caucasianas, de cabelos louros ou ruivos e de olhos claros; ocorre com frequência nas regiões da cabeça e pescoço, acometendo adultos de idade avançada. Tem crescimento lento e raramente sofre metástase. Alta exposição ao sol ou por tempo prolongado, bem como história anterior de CBC são fatores de risco. É conduzido, principalmente, por mutações genéticas herdadas no gene PTCH, levando a uma capacidade proliferativa aprimorada de células basais, bem como pelas alterações moleculares no gene supressor tumoral P53 (CIVES *et al.*, 2020; DIKA *et al.*, 2020)

A classificação baseada nos padrões de crescimento tem maior significância biológica e considera a existência dos tipos nodular, superficial, infiltrativo, esclerodermiforme, micronodular e de padrão misto, sendo útil na conceituação de alto e baixo risco dos subtipos histológicos de CBC. Os CBCs de alto risco são caracterizados pela probabilidade aumentada de extensão subclínica, excisão incompleta, comportamento agressivo de invasão ou recorrência local. (HUSEIN-ELAHMED, 2018).

2.3.2 CARCINOMA ESPINOCELULAR

A segunda principal forma é o CEC, tem origem na camada mais externa da epiderme, representando 20% das neoplasias malignas cutâneas. Ocorre com frequência no couro cabeludo, dorso das mãos e região superior da orelha externa. Apresenta como fatores de risco: exposição solar durante a infância ou queimaduras solares, radiação ionizante, pele, olhos e cabelos claros, cicatrizes crônicas, úlceras crônicas ou pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), pacientes imunocomprometidos e,

ainda, os carcinógenos industriais, como alcatrão, óleos e arsênico (SCHMITZ; KANITAKIS, 2019).

Sua patogênese está associada a múltiplas alterações genéticas locais, que podem provocar uma desregulação do ciclo celular, impedir a apoptose, reparo do DNA, diferenciação celular, ação da telomerase com a perda da senescência celular e na expressão da enzima cicloxigenase 2 (COX-2). Tem maior risco de invadir o tecido gorduroso e outros órgãos e relaciona-se com a espessura da lesão e o grau de invasão subcutâneo. Possui a característica morfológica de aparecer como placas eritematosas, escamosas e bem definidas. Em fases mais avançadas, as lesões invasivas são nodulares, exibindo escamas variáveis. O comportamento biológico e sua diferenciação histológica é baseada principalmente na intensidade de queratinização, com pequenos focos de queratina dentro de lóbulos tumorais, paraqueratose, além de pequena atividade mitótica e pleomorfismo mínimo (IANOȘI *et al.*, 2019).

2.3.3 MELANOMA

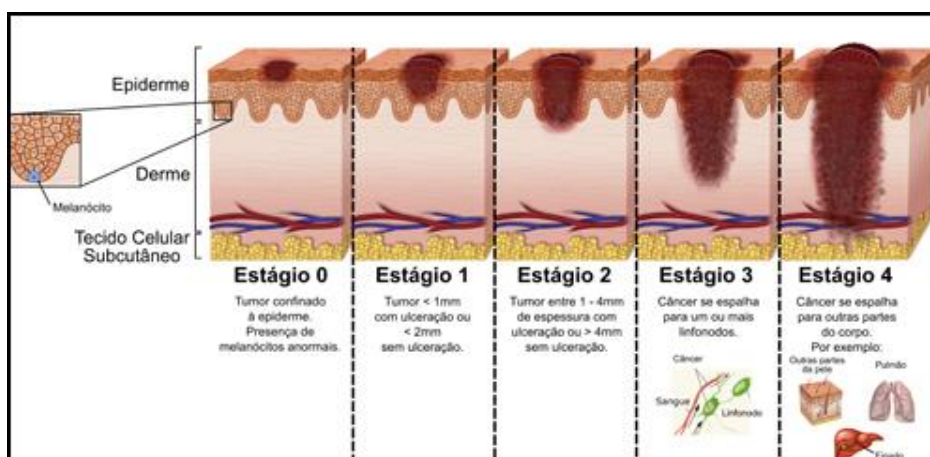
O câncer MM é uma doença maligna das células produtoras de pigmento, os melanócitos. Sua principal localização é na pele, mas também pode ser encontrado nos olhos, orelhas, trato gastrointestinal, meninges e nas mucosas oral e genital. A origem das células precursoras do MM podem surgir de melanócitos que já são diferenciados, porém regridem para o estágio indiferenciado, como progenitores de melanócitos presentes no folículo piloso ou de precursores das células de Schwann, originados na crista neural. Os melanócitos normais se transformam em células alteradas por meio de múltiplas alterações genéticas, que interferem na proliferação, diferenciação e morte celular, além dos efeitos carcinogênicos sofridos pelas células, devido à ação dos raios UV sobre elas (KHAZAEI *et al.*, 2019; REBECCA; SOMASUNDARAM; HERLYN, 2020).

Quando comparado aos demais tipos de câncer de pele, o MM possui uma baixa incidência, porém a taxa de mortalidade é muito maior devido à alta possibilidade de metástase. Dentro das proliferações melanocíticas, podemos citar o nevo melanocítico, nevo displásico e o MM. Nevo melanocítico é qualquer neoplasia benigna que pode ser congênita ou adquirida. Geralmente só apresentam preocupações meramente estéticas, mas podem causar irritação ou até mesmo mimetizar um MM, sendo removidos nesses casos. Os nevos displásicos podem ser

esporádicos ou hereditários; estes possuem uma importância clínica, pois são marcadores de risco para o MM (SHENG *et al.*, 2020).

Por surgir dos melanócitos, muitos MMs possuem uma coloração escura ou amarronzada, mas ocasionalmente eles podem parar de produzir melanina e apresentar tons diferentes como vermelho, azul-escuro e cinza. Essas células malignas, pigmentadas e com bordas irregulares, crescem e espalham-se com pouca repressão por meio da epiderme e derme. Esse crescimento irrestrito gera uma lesão de aparência aleatória e desorganizada, que pode variar na sua forma, coloração e características superficiais (VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016).

Figura 10 – Estágios do MM de acordo com sítio de invasão.



Fonte: VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, 2016

Microscopicamente, essas células crescem como ninhos malformados ou até mesmo de forma individual em todas as camadas da epiderme ou nos nódulos dérmicos expansivos, os quais constituem as fases de crescimento radial e vertical conforme figura 10. A natureza e a extensão do crescimento vertical é quem vão determinar o comportamento biológico do MM (SCOLYER *et al.*, 2020).

2.3.3.1 Classificação dos Melanomas

O MM pode ser classificado em quatro subtipos principais: de disseminação superficial (MDS), nodular (MN), lentigo maligno (MLM) e acrolentiginoso (MA). O estudo da espessura do tumor primário é fator prognóstico da doença (SWETTER *et al.*, 2019).

Figura 11 – Classificação do melanoma

Tipo	Descrição	Probabilidade de incidência(%)
Melanoma in situ	Confinado à epiderme	Aproximadamente 40
Melanoma de disseminação superficial (MDS)	Tipo mais comum de melanoma maligno cutâneo em pessoas com pele clara	70
	Normalmente ocorrem em pessoas de 30 a 50 anos de idade	
	Mais comum em homens do que em mulheres	
Melanoma nodular (MN)	Segundo tipo mais comum de melanoma maligno cutâneo em pessoas com pele clara	10 a 15
	Normalmente ocorrem no tronco, cabeça ou pescoço	
	More common in men than in women	
Melanoma lentigo maligno (MLM)	Normalmente ocorre em pessoas de 60 a 80 anos de idade com pele danificada pelo sol	4 a 15
	Crescimento muito lento	
	Podem ser lesões grandes	
Amelanotic melanoma (AM)	Raro, pode mimetizar condições benignas, muitas vezes diagnosticadas em um estágio mais avançado	< 5
Acral-lentiginous melanoma (ALM)	Raro, mas é o melanoma mais comum em pessoas negras e asiáticas	2 a 8
Melanoma subungueal (MS)	Raro, apresenta-se como uma única linha longitudinal de pigmentação em uma unha	0.7 a 3.5
	A pigmentação também pode se espalhar para as dobras ungueais adjacentes e proximais (sinal de Hutchinson)	

Fonte: Adaptado DINNES; FOIATO *et al.*, 2018; HESSLER *et al.*, 2020

2.3.3.2 Fisiopatologia

O desenvolvimento tumoral do MM é marcado pelos crescimentos radial e vertical. O primeiro reflete a tendência inicial de o MM crescer de forma horizontal dentro da epiderme. Nessa fase, as células do MM não fazem metástase e nem angiogênese. Passado um tempo, ocorre a fase vertical de crescimento, em que o tumor passa a crescer para as camadas mais profundas da derme, como massa expansiva com perda da maturação celular. É marcada pelo desenvolvimento de um nódulo em lesão previamente plana e pelo surgimento de um clone de células com potencial metastático (KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2018).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma família de glicoproteínas que se liga a três receptores de tirosina-quinase, estruturalmente semelhantes para estimular a proliferação de vasos sanguíneos e angiogênese. O aumento nos níveis de VEGF também foi correlacionado com os piores resultados, principalmente em MMs de crescimento vertical e metástase nodal (KARKKAINEN; PETROVA, 2000; PARK, K. *et al.*, 2016).

O projeto Atlas Genômico do Câncer identificou, em 2015, quatro subtipos geneticamente definidos do MM cutâneo: BRAF, RAS, NF1 e TRIPLO-WT. Mutações nos genes BRAF, RAS e NF1 contribuem para a desregulação da via de atividade mitogênica da proteína quinase (MAPK/EPK), gerando um crescimento celular descontrolado. A ativação de mutações em BRAF ocorre em cerca de 50 a 60% dos MMs; mutações em NRAS ocorrem em cerca de 20 a 30%, mutações e/ou ampliações em KIT estão relacionadas mais com os MMs mucoso (39%) e acral (36%) (HONG *et al.*, 2020; LEE, Shannon; RAUCH; KOLCH, 2020).

As células do MM apresentam mutações proto-oncogênicas em NRAS ou BRAF, que, por conta dessa alteração, promove a proliferação e sobrevivência celular. Com exceção dos MMs acral e mucoso, devido à mutação em BRAF relacionar-se com a exposição ao raio UV de forma intermitente, as mutações em BRAF são um marcador precoce da tumogênese, podendo ser encontrada em 60% dos MMs. Ao contrário dos demais, os MMs acral e mucoso possuem mutação de ganho de função no receptor de tirosina quinase (cKIT) (BARRETT *et al.*, 2019; COUDRAY *et al.*, 2018; SWOPE; ABDEL-MALEK, 2016).

Em torno de 10 a 30% dos casos, o MM cutâneo surge da pré-existência de hiperpigmentações melanocíticas como lentigo, sardas ou nevos pigmentados. Apesar de ter uma causa e efeito estabelecidos, a relação entre o desenvolvimento do MM e exposição aos raios UV, genes com “assinaturas de mutações” induzidas pelos raios UV, não são comuns no MM. Isso evidencia que a etiopatogenia é bastante complexa, pois o raio UV desempenha um papel importante, contudo, sozinho, não causa necessariamente o surgimento do MM. Um exemplo disso é o MM que afeta pessoas da raça negra, o MM acral, que surge principalmente em locais do corpo que não são expostos ao sol, como as regiões plantar e palmar (DIKA *et al.*, 2020; KANSARA; BELL; WEBER, 2020).

2.3.3.3 Sinais e sintomas

Os sinais de câncer de pele variam de pessoa para pessoa, mas é preciso ficar atento às seguintes mudanças na pele (BUSSOLOTI, 2019):

- Qualquer **pinta ou sinal** que tenha crescimento, apresente coceira, sangramento frequente ou mude de cor, tamanho, consistência ou espessura
- **Lesão** rosada, avermelhada de crescimento lento, mas constante;
- Qualquer **ferida** que não cicatrize em quatro semanas;

- Qualquer **mancha** de nascença que mude de cor, espessura ou tamanho.

3.6.4 Diagnóstico e tratamento

Para o diagnóstico de MM, os dermatologistas utilizam inicialmente a regra ABCD, a lista de verificação de sete pontos e no método de Menzie, os quais foram formalmente aprovados na 2000 *Consensus Net Meeting on Dermoscopy* (CNMD), e são amplamente explorados pelos médicos para diagnósticos (BRAUN, R P; SOYER, H P, 2006; HARRINGTON *et al.*, 2017; MUNIR *et al.*, 2019).

Além disso, o MM, em seus estágios iniciais, apresenta um tipo de características semelhantes, como lesões benignas, o que torna difícil o reconhecimento; Ademais, a análise do médico também pode ser bastante subjetiva, uma vez que depende claramente de sua experiência clínica e também da visão humana - tornando o procedimento de diagnóstico bastante desafiador (OKUR; TURKAN, 2018; TAS, 2020).

Grande parte dos MMs se assemelha com pintas ou aparecem sobre uma pinta, normalmente possuem cor preta ou marrom, mas também podem ser rosas ou da cor da pele. O INCA recomenda usar a regra do ABCDE como modelo ao fazer o autoexame da pele. Os principais sinais e sintomas relacionados ao MM são apresentados na regra do ABCDE, direcionada à avaliação de características de pintas e sinais, sendo que a **Assimetria** refere-se ao formato assimétrico de toda a lesão; em seguida as **Bordas irregulares**, verificando-se se há a presença de um contorno mal definido da lesão, como também a **Cor variável**, ao se constatar a presença de várias cores (preta, castanha, branca, avermelhada ou azul) em uma mesma lesão. É necessário também verificar se o **Diâmetro** ultrapassa os seis milímetros e verificar a **Evolução** dessas características ao longo de um período (INCA, 2019; NICE, 2011; SWETTER *et al.*, 2019).

O diagnóstico pode seguir uma abordagem não invasiva, consistindo na inspeção visual e invasiva por meio de biópsia, em que é realizada a retirada de uma parte do tecido próximo a lesão. Dentre as formas não invasivas, existe a técnica por meio da dermatoscopia. Como auxílio ao dermatologista na inspeção de uma lesão de pele, existe um dispositivo chamado dermatoscópio, utilizado para realizar tal técnica, também conhecida como microscopia de epiluminescência, uma técnica de avaliação de lesões cutâneas que pode aumentar a imagem da lesão em, no mínimo, dez vezes. Tal dispositivo gera um feixe de luz sobre a

superfície cutânea em um ângulo de 20°, possibilitando a visualização de características dermatoscópicas resultantes da presença de melanina e hemoglobina nas diferentes camadas da pele (PLÜDDEMANN ET AL., 2011; Department of DERMATOLOGY, 2017; HOSKING *et al.*, 2019; TAS, 2020).

Essa técnica corroborou em avanços no diagnóstico das lesões melanocíticas, pois com horas de treinamento, pode aumentar a sensibilidade diagnóstica do exame clínico visual a olho nu para MM cutâneo de 60% até 80%, em reconhecer o MM no estágio mais precoce possível, reduzindo o risco de atrasos no diagnóstico e a carga subsequente para os pacientes, médicos e sistemas de saúde. (BISSOTO, 2018; DINNES, Jacqueline *et al.*, 2018; GONG; ZHENG, H. Y.; LI, JUN, 2019; KATO *et al.*, 2019; LALLAS *et al.*, 2018; REITER *et al.*, 2019)

Atualmente, o “padrão ouro”, processo de diagnose comprovado com maior sensibilidade em classificar uma doença para o diagnóstico de neoplasias é a histopatologia. Ainda que a interpretação das lâminas de tecido seja subjetiva, a chegada da genômica clínica refinou a tomada de decisão clínica com a identificação de vulnerabilidades tumorais. No entanto, esse processo além de demorado e custoso, com frequência, ocorrem resultados inconsistentes entre as instituições, sendo uma das causas a ausência de informações clínicas suficientes, a quantidade e local de onde o tecido foi retirado (SCHMITZ; KANITAKIS; SCOLYER *et al.*, 2019).

Os aplicativos móveis e o monitoramento pessoal combinados com algoritmos de ML têm um grande potencial devido à sua portabilidade e conveniência. A triagem de MM por meio de um aplicativo móvel pode, em última análise, aumentar a acessibilidade da triagem, especialmente em áreas rurais com disponibilidade limitada para dermatologistas, onde se concentra apenas 13,8% dos especialistas em dermatologia registrados e os municípios dos interiores contam com até 1/5 da quantidade médicos em relação às capitais (CHAN *et al.*; MÁRIO *et al.*, 2020)

A precariedade do diagnóstico a partir da atenção básica de saúde pode resultar em atrasos no fornecimento de cuidados adequados aos pacientes com câncer de pele, pois resulta na falha em encaminhá-lo ou em avaliar a sua urgência, conseqüentemente fazendo com que seja mantido em listas de espera para o atendimento na atenção secundária, piorando a sua morbidade ou, até

mesmo, elevando o risco de mortalidade (ALDRIDGE; MAXWELL; REES, 2012; OJEDA; GOYALA, 2020).

As estratégias para a detecção precoce do câncer são o diagnóstico precoce (abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas iniciais da doença) e o rastreamento (aplicação de teste ou exame) numa população assintomática, aparentemente saudável, com o objetivo de identificar lesões sugestivas de câncer e, a partir daí, encaminhar os pacientes com resultados alterados para investigação diagnóstica e tratamento, voltando maior atenção ao tipo MM.

a. Diagnóstico Precoce

A estratégia de diagnóstico precoce contribui para a redução do estágio de apresentação do câncer. Nessa estratégia, destaca-se a importância de ter a população e os profissionais aptos para o reconhecimento dos sinais e sintomas suspeitos de câncer, bem como o acesso rápido e facilitado aos serviços de saúde.

b. Rastreamento

O rastreamento do câncer é uma estratégia dirigida a um grupo populacional específico, em que o balanço entre benefícios e riscos dessa prática é mais favorável, com maior impacto na redução da mortalidade. Os benefícios são o melhor prognóstico da doença, com tratamento mais efetivo e menor morbidade associada. Os riscos ou malefícios incluem os resultados falso-positivos, que geram ansiedade e excesso de exames; os resultados falso-negativos, que resultam em falsa tranquilidade para o paciente; o sobrediagnóstico e o sobretratamento, relacionados à identificação de tumores de comportamento indolente (diagnosticados e tratados sem que representem uma ameaça à vida) e os possíveis riscos do teste elegível (BRAY *et al.*, 2018; DAVIS, L. E.; SHALIN; TACKETT, 2019).

Não há evidência científica de que o rastreamento do câncer de pele não MM na população geral traga mais benefícios do que riscos e, portanto, até o momento, ele não é recomendado. Para pessoas com maior risco como as com história pessoal ou familiar deste câncer, as com imunodeficiência, com pele e olhos claros e as com história de queimaduras solares na infância, podem se beneficiar de acompanhamento periódico por um médico. Já o diagnóstico precoce do MM é recomendado para toda a população, necessitando que todos estejam atentos às suas principais formas de apresentação (DIDONA *et al.*, 2018; OMARA *et al.*, 2020).

Outros métodos terapêuticos têm se mostrado eficazes, mas é necessária indicação precisa de um dermatologista experiente, a fim de evitar a recidiva, o que

tornaria o tratamento cada vez mais difícil. Entre esses métodos, podemos citar a criocirurgia com nitrogênio líquido, cuja principal sequela é uma mácula acrômica; e a terapia fotodinâmica, na qual usa-se um creme sobre o tumor, que ao ser ativado por uma luz específica, produz destruição seletiva das células neoplásicas. A quimioterapia e imunoterapia tópicas em alguns casos podem ser a melhor opção terapêutica para determinados tipos de câncer de pele não MM. A radioterapia também pode ser utilizada, tanto como paliativo como curativo (SANTOS, 2017; BOTTON, 2020).

2.4. VISÃO COMPUTACIONAL

Visão computacional é o campo de estudo sobre a extração de informações a partir de uma imagem, por meio da construção de descrições explícitas dos objetos contidos nesta, possibilitando dotar os algoritmos capazes de enxergar por intermédio de sistemas de visão artificial, podendo assim reconhecer e interpretar imagens da mesma forma, ou com maior minuciosidade, que a visão humana. Quando um sensor de captura óptico capta uma cena 3D que emite luz ou há incidência de luz sobre ela, é feita uma projeção 2D na memória do dispositivo, o resultado é uma imagem digital (JAN FLUSSER; SUK; ZITOVÁ, 2017; KHAN; AL-HABSI, 2020).

Esse campo tem evidenciado, por meio de importantes estudos, a previsão de traços patológicos e moleculares a partir de imagens digitalizadas. A variedade e precisão das informações que podem ser extraídas das imagens digitais vão além da capacidade humana em termos de velocidade, bem como a capacidade de inferir e detectar nuances sutis, não facilmente observadas pela percepção humana (FU *et al.*, 2020; KHEMASUWAN; SORENSEN; COLT, 2020).

Um dos estudos, que marcou esse campo da ciência aplicada à detecção do câncer de pele, foi publicado em 2017. Os autores usaram um grande conjunto de dados de imagens digitais, das condições da pele, para treinar e validar uma rede neural convolucional, capaz de discriminar entre lesões benignas e malignas com a precisão aproximada de um especialista clínico. A partir de então, outros estudos foram dirigidos com esse objetivo de classificar lesões cutâneas (ESTEVA ET AL, 2017; BARATA, 2021).

Atualmente, um vasto número de estudos em diversos seguimentos vem sendo desenvolvidos, com o intuito de promover uma melhor acuracidade na

capacidade de extrair e interpretar as características das imagens. Uma das áreas com várias aplicações é na medicina, indo desde o auxílio no tratamento de doenças e lesões, simulações de órgãos e funções motoras, como no auxílio ao diagnóstico médico de doenças. O aprendizado de máquina aplicado às lâminas de histologia de tumor tem a capacidade de prever mutações nesse tecido (COUDRAY ET AL, 2018; ESTEVA *et al.*, 2021).

2.4.1 Redes Neurais Artificiais

Rede Neural Artificial, dentro do campo da visão computacional, é uma técnica de aprendizagem de máquina ou *machine learning* (ML), inspirada na arquitetura paralela do sistema nervoso humano, do cérebro humano e baseado no funcionamento de redes neurais biológicas. Elas contêm uma série de equações matemáticas que são usadas para simular processos biológicos como aprendizagem e memória, utilizando uma estrutura complexa e interligada por elementos de processamento simples (neurônios), capaz de realizar operações, como cálculos em paralelo, para processamento de dados, porém, embora tenha a analogia com sistemas nervosos biológicos, uma rede neural artificial (RNA) é essencialmente um modelo estatístico (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016; PUIG-ARNAVAT; BRUNO, J. C., 2015).

Tal Rede consiste em algoritmos que produzem unidades de processamento organizadas em camadas de entrada, ocultas e de saída; tais camadas são interconectadas por nós em camadas adjacentes. Cada conexão tem um valor de peso. Estas entradas são multiplicadas pelos respectivos pesos e somados em cada unidade; o resultado passa por uma transformação baseada em uma função de ativação, sendo muitas vezes uma função sigmoide ou hiperbólica. O resultado da função alimenta a entrada da função subsequente da próxima camada e, por fim, será usado como a solução para o problema (FENG; LU, S., 2019; SHRESTHA; MAHMOOD, 2019).

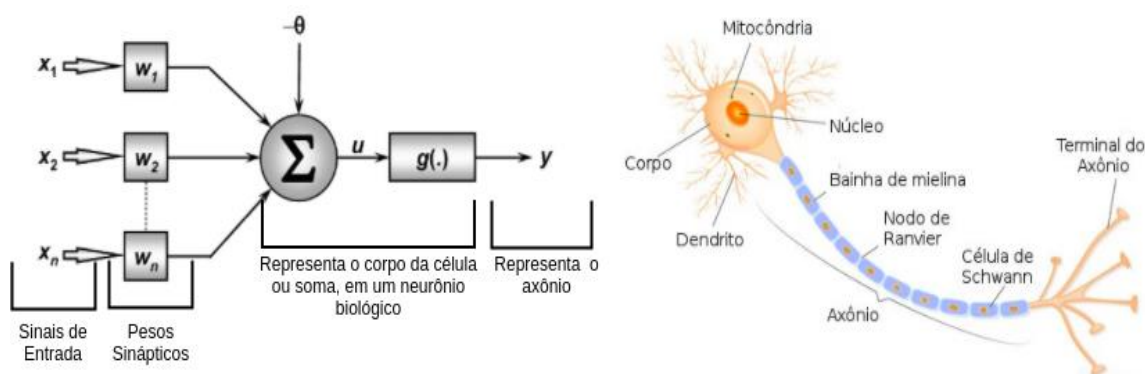
2.4.1.1 O Perceptron

O conceito de redes neurais foi introduzido em 1943, por McCulloch-Pitts como um dos primeiros modelos de função cerebral artificial, o qual reconhecia duas categorias diferentes, as entradas e teste ($x w_i$) positivo ou negativo por meio de pesos. Na década de 1950, Rosenblatt introduziu o conceito de perceptron, tornando-se o primeiro modelo que poderia entender os pesos. Essas técnicas

ganharam popularidade algumas décadas depois, com a introdução de algoritmos de treinamento como o *backpropagation*, que permite a realização de um treinamento posterior para aperfeiçoar os resultados do modelo (AVILA-TOMÁS; MAYER-PUJADAS; QUESADA-VARELA, 2020; VOULODIMOS *et al.*, 2018).

O entendimento da analogia entre redes neurais biológicas e artificiais referem-se às características de ambas em possuírem receptores de entrada (X_1, X_2, X_3), como os dendritos, como também os terminais de saída como os axônios, os quais se relacionam por meio de sinapses; no caso da rede artificial, com os pesos sinápticos. Ambos os pesos são capazes de ajustar as sinapses em uma sequência de camadas interligadas. Na figura 12, o modelo artificial demonstrado representa a mais simples rede neural artificial, chamada de *perceptron*, o qual se trata de um neurônio artificial que, a partir da recepção de valores de entradas $X(n)$, são multiplicadas pelo peso sináptico w e, em seguida, somam-se formando um conjunto de entrada $\xi = \sum w * X(n)$. O resultado percorre uma função de ativação linear, transmitindo a saída u . Caso o valor ξ ultrapasse o limite da função de ativação, o neurônio será ativado e retornará um valor (MOLDWIN; SEGEV, 2020; SHRESTHA; MAHMOOD, 2019).

Figura 12 – Neurônio artificial e biológico



Fonte: Adaptado de VINICIUS, 2021

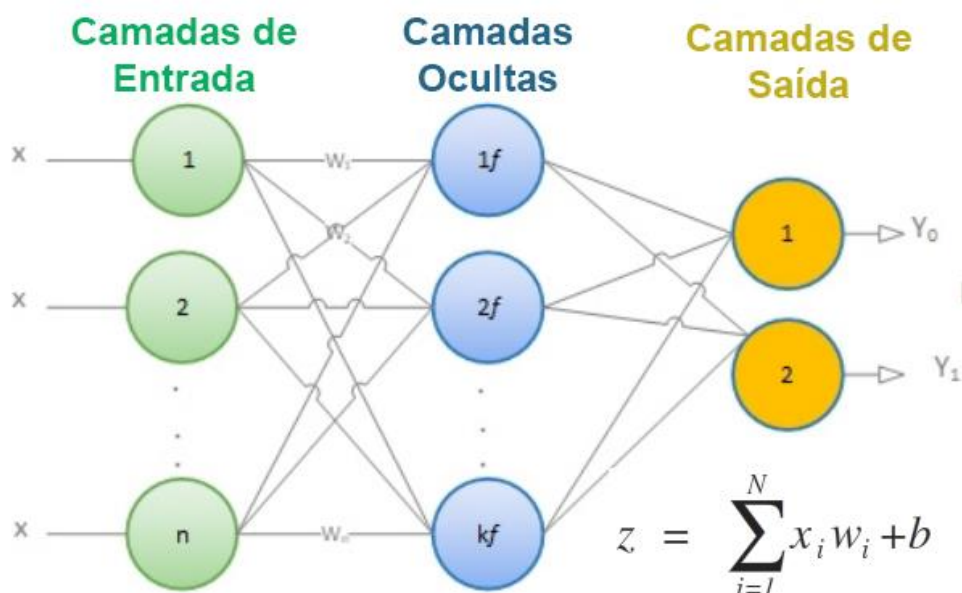
O *perceptron* é um algoritmo de aprendizado essencial em redes neurais e aprendizado de máquina. Embora sua formulação seja relativamente simples, tem se mostrado muito eficiente, ainda que seja um dos mais antigos e trabalhe apenas com um único neurônio, filtrando o resultado de forma linear. Um *Perceptron* também é descrito como um “classificador binário”, pois propõe uma função que pode decidir se uma entrada representada por um vetor de características pertence

ou não a uma classe específica (um no caso positivo, zero no caso negativo). Portanto, sua entrada é um conjunto de valores (vetor de características) e sua saída é um ou zero. Este algoritmo é considerado supervisionado, pois desenvolve sua regra de classificação baseada em entradas com saídas fornecidas pelo usuário. Formalmente, a regra de classificação combina as entradas ou valores de recursos para produzir saída (MOLDWIN; SEGEV, 2020; RAJOURB, 2020).

2.4.1.2 Perceptron de múltiplas camadas

Tendo como objetivo trabalhar com problemas não linearmente de forma separada, foi adicionado, ao modelo de Rosenblatt, camadas de neurônio oculto, formando então a Rede Neural Artificial de múltiplas camadas (*Multilayer Perceptron* (MLP)). A rede possui uma camada de entrada X_1, X_2, X_3 , sem função computacional, uma ou mais camadas ocultas e uma camada de saída. Quanto mais camadas, mais complexa fica a rede. Na figura 13, pode-se verificar como funciona uma MLP.

Figura 13 – Multi camadas de perceptrons



Fonte: Adaptado PRAMOD, 2020

A camada de entrada recebe os valores, que por sua vez são multiplicados pelos pesos sinápticos, representados pela letra W , somados entre si com uma constante polarização b , a qual possui o papel de centralizar a curva da função de ativação para um valor apropriado. A soma ponderada desta equação acima produz

o potencial de ativação que é utilizado na determinação do seu valor e propaga para outros neurônios da próxima camada. Quando uma rede de *perceptrons* de multicamadas contém vários números de camadas ocultas, ela é nomeada de rede neural profunda, a qual aprende por meio de um processo chamado aprendizado de máquina ou *machine learning* (SENGUPTA *et al.*, 2019; ALI, *et al.*, 2020; PRAMOD R.; V, 2020).

2.4.2 Aprendizagem de máquina

A partir da aquisição de imagens clínicas, sejam dermatoscópicas ou histopatológicas, é possível realizar o mapeamento de padrões por meio da aprendizagem de máquina (*Machine learning* – ML). Trata-se de um dos ramos da inteligência artificial, produzindo, assim, modelos preditivos que favoreçam um diagnóstico automatizados de nível clínico, visando facilitar o fluxo de trabalho dos médicos para um diagnóstico preciso. Como um sistema que tem a capacidade de aprender com o treinamento em uma tarefa específica, rastreando medidas de desempenho, a ML é baseada em uma série de algoritmos que modelam abstrações de dados em alto nível, usando várias camadas de processamento que realizam diversas transformações lineares e não lineares (LITJENS *ET AL.*, 2017; HAENSSLE, 2018).

Tal sistema utiliza grandes conjuntos de dados para reconhecer padrões e efetivamente “aprender” e, dessa forma, treinar a rede neural artificial para realizar recomendações ou decisões autônomas. Então, com repetições e modificações dinâmicas do algoritmo, a rede neural torna-se capaz de receber uma entrada e prever uma saída. A classificação ampla dos algoritmos de ML é feita em duas categorias: aprendizado supervisionado e aprendizado não supervisionado (HELM *et al.*, 2020; MUEHLEMATTER; DANIORE; VOKINGER, 2021).

Aprendizado supervisionado é quando utiliza um algoritmo que requer ajuda externa por meio de um banco de dados de entrada fornecido, com a separação entre os dados de treinamento e teste. Os algoritmos tentam aprender algumas formas durante o treinamento e então implementam esses padrões aprendidos. O resultado de saída é então classificado a partir do banco de dados de treinamento. Aprendizado não supervisionado é quando um algoritmo de aprendizado de máquina aprende algumas características das informações de entrada; no momento em que lhe fornece um novo banco de dados, ele utiliza as características aprendidas

anteriormente para identificar as classes de dados (ZÉBOULON; DEBELLEMANIÈRE; GATINEL; ABAS; SUHAIMI, 2020).

2.4.3 Aprendizagem profunda de máquina

Como um dos métodos para executar a aprendizagem de máquina, a aprendizagem profunda de máquina, também conhecida como *Deep learning*, o algoritmo aprende com sua experiência, a partir de um grande banco de dados fornecido na entrada. É profunda, pois se refere a várias camadas entre a entrada e a saída da rede neural, enquanto nas redes neurais mais simples, no máximo duas camadas estão presentes entre a entrada e saída (SHARMA, N.; SHARMA, R.; JINDAL, 2021)

O processo de treinamento é denominado profundo porque o número de níveis da rede neural aumenta com o tempo. O funcionamento do processo de aprendizagem profunda é puramente dependente de duas fases, que são chamadas de treinamento e de inferência. A fase de treinamento inclui a rotulagem de grandes quantidades de dados e a determinação de suas características de correspondência, e a fase de inferência trata de tirar conclusões e rotular novos dados não expostos, usando seu conhecimento anterior. O aprendizado profundo é uma abordagem que ajuda o sistema a entender as tarefas de percepção complexas com a máxima precisão (BRINKER, 2018; DARGAN *et al.*, 2020).

O aprendizado profundo gerou grandes avanços em uma variedade de problemas de visão computacional, como detecção de objetos, rastreamento de movimento, reconhecimento de ação e segmentação semântica (DOULAMIS, N., 2018; LIN *et al.*, 2016; OUYANG *et al.*, 2017; TAGHANAKI *et al.*, 2019).

2.4.4 Rede neural convolucional ou Network Neural Convolucional

O processo de compreender uma imagem por parte dos animais é, ao mesmo tempo, admirável e simples, no entanto, quando se trata de uma máquina, entender uma imagem requer lidar com vários desafios complexos, desde a aquisição da imagem, o processamento e inferência sobre a sua natureza. Uma Rede Neural Convolucional (CNN) é um algoritmo de aprendizado profundo, inspirado no córtex visual do cérebro animal, visando simular a sua visão. Dessa forma, considera-se a CNN um salto quântico no campo da compreensão de imagens, pois envolve classificação, segmentação, localização, detecção etc, dada a sua eficácia em

entender as imagens, razão pela qual o seu uso é bastante difundido nos estudos atuais em visão computacional (MISHRA, D. *et al.*, 2019; SARVAMANGALA; KULKARNI, 2021).

As áreas de aplicação da CNN incluem, principalmente, processamento de imagem e reconhecimento de caracteres manuscritos. Considerando a arquitetura, as camadas anteriores são usadas para identificar os recursos, como arestas, e as camadas posteriores são usadas para a recombinação de recursos para formar atributos de alto nível da entrada, seguidos pela classificação. Em seguida, é realizado um processo chamado de *pooling*, o qual mitiga a dimensionalidade dos recursos extraídos (CHOLLET, 2017; LECUN; BENGIO; HINTON, 2015; SHORTEN; KHOSHGOFTAAR, 2019).

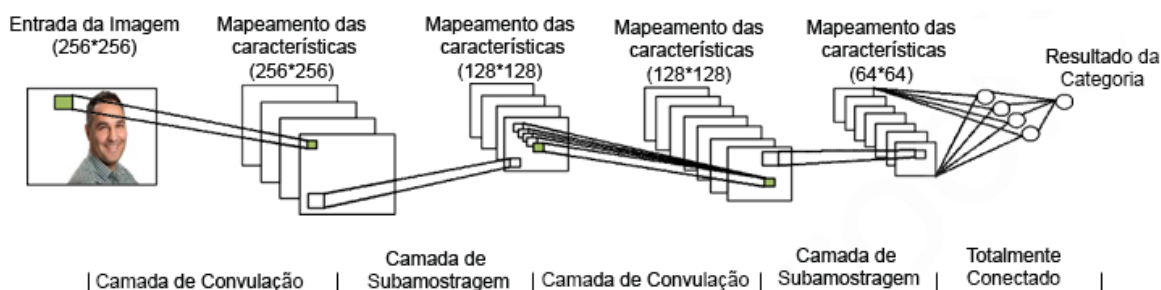
A primeira demonstração da CNN foi no ano de 2012, durante o Desafio de Reconhecimento Visual em Grande Escala da ImageNet, o qual, até aquele momento, era dominado por métodos clássicos e limitados de visão computacional. O modelo AlexNet usou uma rede neural convolucional profunda (CNN), levando a uma redução substancial na taxa de erro, em comparação entre os demais métodos. Este sucesso revolucionou a pesquisa e aplicações de processamento de imagens e levou diversos grupos de pesquisa a investigar as técnicas de aprendizado profundo, a fim de obter bons resultados para o reconhecimento de imagens do conjunto ImageNet. Essa base possui milhões de imagens dos mais variados tipos, totalizando mil classes diferentes a serem reconhecidas (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015; ZILONG, 2018; GUEST; LOVE, 2019; LE *et al.*, 2020).

A eficiência da aprendizagem profunda de uma CNN prescinde de um grande volume de dados e de duas fases, o treinamento e o teste de inferência. A fase de treinamento é denominada profunda porque o número de níveis da rede neural aumenta com o tempo e inclui a rotulagem desses dados, determinando as suas características de correspondência; enquanto a fase de inferência trata de tirar conclusões e rotular novos dados não expostos usados no treinamento (DARGAN *et al.*, 2020; TAJBAKHSI *et al.*, 2016).

Após a realização da coleta das imagens, cada tipo de imagem é rotulada. Durante o treinamento, a máquina mostra uma imagem e produz uma saída em forma de vetor de pontuações, uma para cada categoria, sendo esta a métrica utilizada na fase de inferência para se determinar a capacidade de generalização da

rede conforme ilustrado na figura 14 (KINYANJUI *et al.*, 2019; MURPHREE *et al.*, 2020).

Figura 14 – Treinamento Profundo



Fonte: Adaptado de SHAMSHIRBAND *et al.*, 2020

A figura 14 demonstra uma arquitetura CNN com duas camadas convolucionais. Cada camada convolucional é seguida por uma camada de subamostragem. A saída da última camada de *pooling* é alimentada a uma camada totalmente conectada e a uma camada de saída final, a qual informa a categoria que foi prevista (CHENG *et al.*, 2016; SI *et al.*, 2020).

Em seguida, é calculada a função objetivo que mede o erro (ou distância) entre as pontuações de saída e o padrão de pontuação desejado. A máquina então modifica seus pesos, ou seja, os parâmetros ajustáveis internos para reduzir esse erro. Em um sistema típico de aprendizado profundo, pode haver centenas de milhões desses pesos ajustáveis e centenas de milhões de exemplos rotulados para treinar a máquina (CUI; ZHANG, D. Y., 2021; THAO; QUANG, 2017).

2.4.5 Aprendizagem por transferência

Por conta da dificuldade em se conseguir grande quantidade de imagens para treinar as RNAs, foi desenvolvida a metodologia de *transfer learning*, transferência de aprendizagem, que recicla o conhecimento obtido em modelos preditivos de redes já treinadas, por meio dos vetores de características gerados a partir de um outro conjunto de imagens (AKRAM *et al.*, 2020; DUTTA; HASAN, M. K.; AHMAD, 2020).

Um exemplo da aplicação dessa metodologia foi o trabalho de Menegola, em que o autor optou por deixar de lado a etapa de segmentação, normalmente utilizada no pré-processamento de imagens, para avaliar o impacto da transferência de

aprendizagem no reconhecimento de lesões cutâneas. Foram utilizadas uma base de imagens médicas e a base *ImageNet (Large Scale Visual Recognition Challenge 2012 dataset)* de imagens gerais, tendo essa última mais de 14 milhões de imagens distribuídas em 1000 classes de categorias distintas (HIRANO *et al.*, 2020; MENEGOLA *et al.*, 2017).

Os testes de Menegola demonstraram melhorias quando a RNA foi treinada com a *ImageNet* em conjunto com a técnica de *fine-tuning*, pois aumenta a performance da rede, trazendo mais celeridade ao processo, bem como acarreta, na melhoria dos classificadores, o que se traduz em aumento da acurácia da predição (HO; KIM, Y. C., 2021; SHIN, H. C. *et al.*, 2016; TAJBAKHSI *et al.*, 2016).

2.4.6 A rede MobileNet

Muitas vezes existe a tendência de desenvolver redes mais profundas e complicadas no intuito de atingir maior acurácia. Porém dessa forma as redes não estão necessariamente tornando as redes mais eficientes no que diz respeito ao tamanho e à velocidade, visto que em muitas aplicações do mundo real, como robótica, direção autônoma e realidade aumentada, as tarefas de reconhecimento precisam ser realizadas em tempo hábil e em uma plataforma computacionalmente limitada. (HOWARD; CHEN, B.; WANG, Weijun, 2017; SZEGEDY *et al.*, 2016)

Tem sido atribuída a rede *MobileNet*, uma rede pré-treinada a partir da *ImageNet* a capacidade de melhorar o desempenho e tamanho de modelos preditivos para dispositivos móveis, pois na arquitetura dessa rede foram substituídas camadas convolucionais com mais custo computacional por camadas mais profundas, tornando-se muito mais rápida do que a convolução regular com aproximadamente o mesmo resultado (MICHELE; COLIN; SANTIKA, 2019; WANG, Wei *et al.*, 2020).

2.4.7 Métricas

No mundo real, o modelo preditivo resultante de um aprendizado de máquina é normalmente submetido a conjuntos de dados é frequentemente avaliado em vários conjuntos de dados, onde é avaliado. Tais conjuntos porém podem ter um nível alto de enviesamento, por conta disso é importante escolher as métricas mais adequadas. Algumas métricas podem impedir uma interpretação

adequada das diferenças de desempenho entre os conjuntos [8,14], (BEHERA; KUMARAVELAN; KUMAR, P., 2019; TATBUL *et al.*, 2018)

No intuito de se avaliar o quanto o modelo preditivo de uma RNA de classificação de imagens é eficiente, há algumas métricas utilizadas na literatura :

- **Acurácia:** Mede a taxa de acertos, ou seja, verifica a quantidade de imagens corretas sobre o número das previsões. Os tipos de previsões e alguns exemplos:
 - **Verdadeiro positivo (*true positive* — TP):** Quando uma imagem da lesão de pele é um melanoma e o modelo preditivo classifica a imagem como sendo de um melanoma.
 - **Falso positivo (*false positive* — FP):** Quando a imagem não é um melanoma, mas o modelo classifica como sendo um melanoma.
 - **Falso negativo (*true negative* — TN):** Quando a imagem é um melanoma e o modelo classifica como não sendo.
 - **Verdadeiro negativo (*false negative* — FN):** Quando a imagem não é um melanoma e o modelo classifica como não sendo
- **Sensibilidade:** Calcula a proporção das imagens classificadas como positivas sobre o total de positivos, sendo a sua fórmula $TP/(TP+FN)$
- **Especificidade:** Calcula a proporção das imagens classificadas como negativas sobre o total de positivos, sendo a sua fórmula $TP/(TP+FN)$
- **Precisão:** É o número das classificações positivas corretas, sobre o número de resultados positivos previstos pelo classificador. $TP/(TP+FP)$
- **Revocação ou Recall:** É o número de resultados positivos corretos dividido pelo número de todas as amostras relevantes (todas as amostras que deveriam ter sido identificadas como positivas) $TP/(TP+FN)$
- **F1-Score:** É usado para medir a precisão de um teste, sendo uma média harmônica entre a Precisão e a Revocação. Com um intervalo de [0, 1] calcula o quão preciso é um classificador (quantas categorias são classificadas corretamente) e o quão robusto ele é (se não perde um número significativo de instâncias). Alta precisão com revocação inferior, fornece uma precisão extremamente alta, mas perde um grande número de instâncias que são difíceis de classificar. Quanto maior a pontuação F1, melhor é o desempenho do modelo, sendo a sua fórmula $2*TP / (2*TP + FP + FN)$

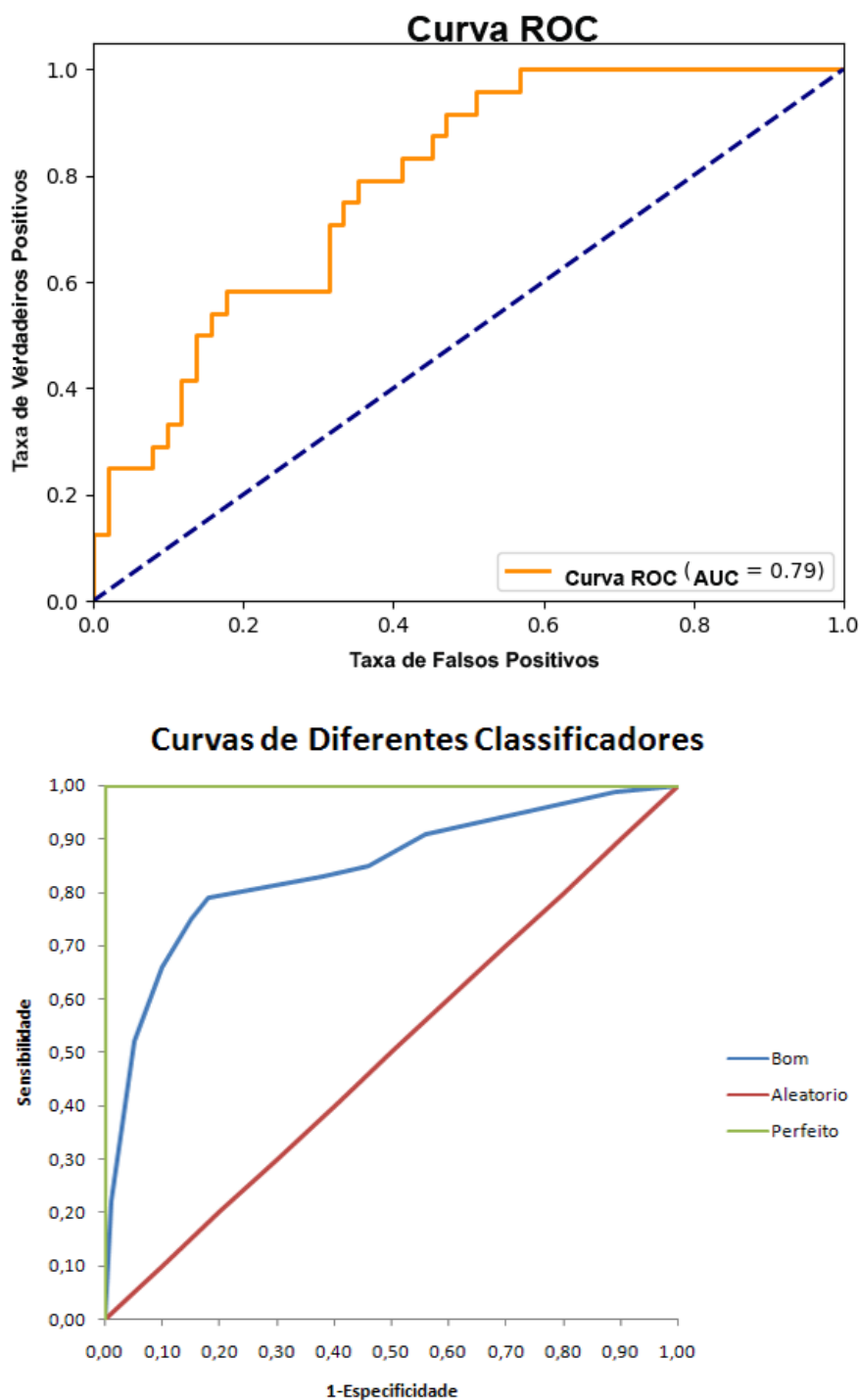
➤ **Matriz de Confusão:** A matriz de confusão é uma matriz quadrada onde pode-se comparar os valores verdadeiros de uma classificação com os valores de previsão. Os elementos diagonais representam o número de pontos para os quais a categoria prevista é igual a categoria verdadeira. Enquanto qualquer coisa fora da diagonal foi mal rotulada pelo classificador. Portanto, quanto mais altos os valores diagonais da matriz de confusão, melhor, indicando muitas previsões corretas (KAUR, K.; BODDU; FIAIDHI, 2020; RESHMA; PRIESTLY SHAN, 2020).

Figura 15 – Matriz de confusão

		Categorias Previstas	
		Diagnóstico Positivo	Diagnóstico Negativo
Categorias Verdadeiras	Diagnóstico Positivo	48 Verdadeiros Positivos (<i>True Positive - TP</i>)	8 Falsos Positivos (<i>False Positive - FP</i>)
	Diagnóstico Negativo	4 Falso Negativos (<i>False Negative - FN</i>)	37 Verdadeiros Negativos (<i>True Negative - TN</i>)

➤ **CURVA ROC:** A sigla ROC significa “*Receiver Operating Characteristic*”, ou seja Característica de Operação do Receptor representa graficamente o desempenho de um sistema classificador binário à medida que o seu limiar de discriminação, demonstrando a capacidade do modelo em distinguir corretamente duas categorias. Como é criada traçando a taxa verdadeiro-positivo em relação a taxa de falsos-positivos, detalha assim o número de vezes que o classificador acertou a previsão, contra as vezes que o classificador errou a previsão (BHALLA *et al.*, 2019; WANG, H. H. *et al.*, 2019).

Figura 16 – Curva ROC e curvas de diferentes Classificadores



Para simplificar a análise da curva **ROC**, a área abaixo da curva, **AUC** (“area under the ROC curve”), foi estabelecida como sendo um resumo da curva **ROC** em um único valor, agregando todos os limiares da **ROC**, servindo como medida da distância entre uma classificação aleatória e uma perfeita, então, quanto maior o AUC, melhor um classificador está identificando verdadeiramente (CARRINGTON *et al.*, 2020; MUNIR *et al.*, 2019).

3 PROCEDIMENTOS E MÉTODOS

O delineamento do estudo foi descrito abaixo, a saber os procedimentos éticos, as etapas de coleta, bem como a análise dos dados.

3.1 ABORDAGEM METODOLÓGICA E TIPO DE PESQUISA

Este estudo refere-se a uma pesquisa de desenho transversal quantitativo de acurácia da classificação de imagens de lesões cutâneas, por meio de aprendizado de máquina, a partir de imagens oriundas de bancos de dados de imagem disponíveis na internet.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

3.2.1 População

Para definir a população foi realizado uma consulta no site do ISIC, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão

1. Imagens de pacientes com idade entre 20 a 60 anos;
2. Imagens que façam parte de um conjunto de dados diferente do que foi utilizado para treinar e validar a RNA no momento da sua confecção;
3. Imagens das categorias de lesão cutânea MM, nevos melanocíticos e ceratose seborreica e com diagnóstico comprovado em histopatológico;

Critérios de exclusão

1. Imagens que não possuam tatuagem ou dermoabrasão;
2. Imagens que apresentem perda de foco ou marcações que possam comprometer a qualidade da imagem

O resultado retornou um quantitativo de 4.583 imagens dentre as categorias, nevos melanocíticos, ceratose seborreica e MM, abordadas nesse estudo. Estas imagens foram descarregadas no computador pessoal desse pesquisador.

3.2.2 Amostra

O cálculo de tendência para amostragem populacional em saúde, conforme figura 17, precisou a necessidade de 355 imagens, com Intervalo de Confiança de 95 e taxa de erro amostral de 5%. Para facilitar o manuseio das amostras, foi

definida amostra de 360 a fim de que cada grupo estivesse a composição de 120 imagens.

Figura 17 - Equação de Cálculo amostral populacional.

$$\frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Fonte: Giolo, 2017

“N” é o tamanho populacional e representa a margem de erro (porcentagem no formato decimal), z é o escore variante e “n” é o tamanho da amostra utilizada para determinar o corte transversal. Então foi utilizado o Microsoft SQL Server 2012 para randomizar a partir das 4.583 imagens descarregadas, 3 grupos de 120 imagens, sendo grupo referente a uma categoria de lesão de cutânea (GIOLO; 2017).

3.3 COLETA DE DADOS E PROCESSAMENTO

Para alcance dos objetivos a pesquisa foi subdividida nas seguintes etapas: Seleção do banco de dados de imagens, confecção do modelo preditivo, pré-processamento, desenvolvimento do aplicativo, coleta de imagens das lesões e testagem.

3.3.1 Seleção do banco de dados de imagens

O banco de imagens utilizado para o treinamento da RNA, devido a sua padronização e validação pela literatura especializada foi o *HAM10000 dataset* (TSCHANDL; ROSENDAHL; KITTLER, 2018), depositado no website *Harvard Dataverse*, da Universidade de Harvard. Este banco de imagens foi confeccionado a partir de composto que foi disponibilizado pela Universidade de Harvard, contendo 10015 imagens dermatoscópicas de diferentes populações, adquiridas e armazenadas por diferentes modalidades, sendo mais de 50% confirmadas por histopatologia e o restante por consenso clínico de especialistas em dermatologia. Estas imagens foram oriundas de centros de estudos em dermatologia, tais como da Universidade de Queensland na Austrália, da Universidade de Vienna na Áustria.

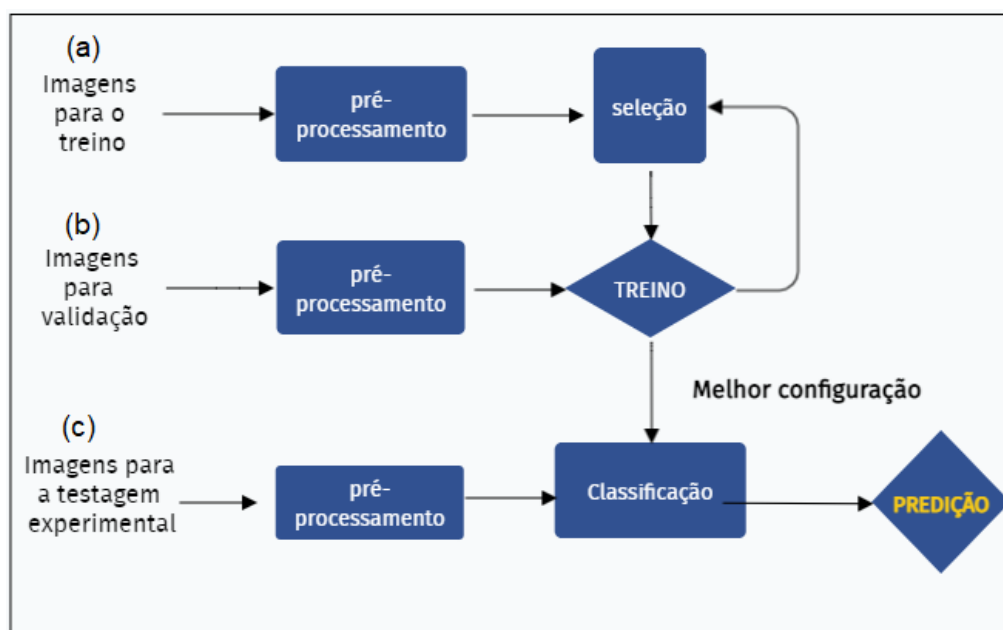
3.3.2 Confeção do modelo preditivo

Será utilizado a biblioteca de algoritmos para processamento de imagens Scikit-Learn, Numpy e Keras, sendo essa última responsável pela execução do procedimento de transferência de aprendizagem da rede pré-treinada Mobilenet,. Além disso será adicionada camadas específicas para a classificação de lesões neoplásicas malignas.

3.3.3 Pré-Processamento

A Figura 18 ilustra o fluxo do proposto do treinamento e testagem experimental da RNA. Na área superior direita encontram-se as entradas de imagens para o treino em (a) e a validação em (b), etapas necessárias para a confecção da estrutura inicial da RNA. Logo abaixo tem-se a entrada das imagens para a testagem experimental em (c), etapa em que a capacidade preditiva será testada por meio da captura com o aplicativo.

Figura 18 - Etapas de Construção do modelo Preditivo. (a)= Imagens para o treino, (b) = Validação e (c) = testagem experimental.



Fonte: Autor, 2021.

Na etapa de pré-processamento, as imagens são inicialmente submetidas a uma fase de pré-processamento para que contenham somente a região de lesão da pele. Logo após as imagens para treino e validação estarem prontas, é realizado o processo de aumento dos dados artificialmente, a replicação, no intuito da RNA dispor de imagens em maior número e se equilibrar a quantidade de imagens

disponíveis. Prosseguiu-se ao processamento através da divisão em períodos de processamento, chamado de épocas, onde a cada 10 épocas, o desempenho da rede é aferido para verificar se houve aumento no aprendizado.

3.3.4 Classificação

Após essa etapa, os algoritmos escolhem qual a melhor configuração para a RNA e então a rede passa a estar apta a realizar predições baseada nas imagens que forem sendo submetidas por meio do aplicativo móvel.

Na etapa de pré-processamento, as imagens são inicialmente submetidas a um redimensionamento, para que seja possível a utilização da região central da lesão apenas. Logo após as imagens para treino e validação estarem prontas, é realizado o processo de aumento dos dados artificialmente, no intuito da RNA dispor de imagens em maior número e se equilibrar a quantidade de imagens disponíveis. Então se inicia o processamento por períodos de processamento chamado de épocas, onde a cada 10 épocas, o desempenho da rede é aferido para verificar se houve aumento no aprendizado.

3.3.5 Desenvolvimento do aplicativo

Foi desenvolvido um aplicativo para dispositivos móveis por meio da ferramenta de desenvolvimento Android Studio versão 4.1, no qual foi implantado o modelo preditivo da RNA, de forma que por meio desse aplicativo, as imagens das lesões cutâneas puderam ser capturadas e submetidas à classificação da RNA. O aplicativo tem conexão direta com o ambiente computacional *Cloud Firestore* da Google, no qual permite o armazenamento e consulta das informações das lesões de forma segura, impedindo que estas informações permaneçam armazenadas no celular smartphone que capturou as imagens (HOWARD ET AL; ESTEVA, 2017).

Tais características são seguidas de acordo com as diretrizes e boas práticas em conformidade com o padrão de processamento, envio e armazenamento de dados de pacientes, preconizado pela norma americana HIPAA (*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*) Ato acerca da tecnologia da informação em saúde para economia e saúde clínica desde 2009, segundo a qual, os prestadores de saúde devem implementar requisitos mínimos e razoáveis para limitar e proteger o acesso à estes dados apenas para cumprir o propósito ligado a saúde e o bem-estar do paciente (DROLET *et al.*, 2017).

3.3.6 Coleta das imagens das lesões cutâneas para experimento

Para a realização da testagem experimental para validação da RNA, foram selecionadas imagens do banco de dados de imagem do (ISIC) que reúne mais de 15 mil imagens de lesões cutâneas comprovadas com exame histopatológico, capturadas por meio diferentes dispositivos, como celulares smartphones e dermatoscópios, obtidas de diversos centros de pesquisa clínicas internacionais. Foram selecionadas 360 imagens conforme o cálculo da amostra, distribuídas em três grupos de 120 imagens, referentes aos tipos de lesões cutâneas MM, Ceratose Seborreica e Nevos melanocíticos (MARCHETTI *et al.*; BARATA, 2019).

3.3.7 Experimento de testagem

As imagens de cada grupo foram distribuídas em 8 páginas, contendo 15 imagens cada, então foram impressas em papel A4 fosco, para proporcionar uma melhor resolução na impressão e evitar brilho no momento da captura da imagem. Para o momento do experimento de testagem foi escolhido o turno da manhã e um local onde a iluminação do sol fosse mais homogênea possível.

A partir do início do experimento, para cada imagem, o celular smartphone com o aplicativo espia Pele foi posicionado em cima da imagens, até que o foco da imagem fosse estabilizado e em seguida, com o clique no botão Enviar, os valores da detecção de cada imagem foram enviadas para o ambiente computacional ambiente computacional *Cloud Firestore* da Google, de onde ao final do experimento, estas informações foram extraídas, organizadas em planilha d Microsoft Excel para processamento no software de análise estatística MedCalc versão 19.6.1.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

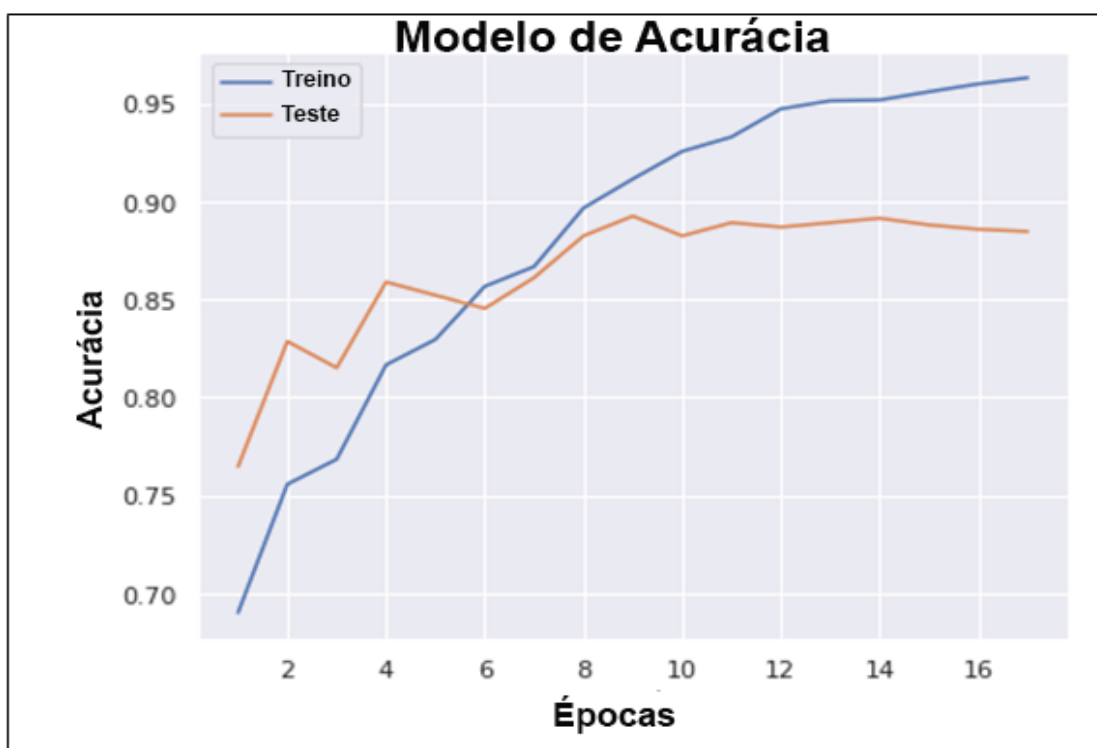
O projeto foi registrado na Plataforma Brasil e recebeu um parecer com favorável do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIVASF. Quanto aos riscos, foram seguidas as recomendações de boas práticas internacionais para preservação de dados. E quanto aos benefícios, o estudo permitiu construir uma rede neural com acurácia comprovada, validar aplicativo para telefone móvel possibilitando a classificação de lesão de pele neoplásica e alcance de sistema de baixo custo com elevada eficiência de triar pacientes a serem encaminhados ao ambulatório (BRASIL, 2020).

4. RESULTADOS

4.1 PERFORMANCE DO TREINAMENTO

Verifica-se na figura 19 que a linha azul se refere a Acurácia do treino durante as épocas do treinamento e a linha laranja à acurácia da testagem do treino. Ocorrendo a atuação de dois algoritmos, um treinando a rede e o outro verificando se o treino está correto. A medida vertical reflete a acurácia e a horizontal, as épocas.

Figura 19 - Modelo de Acurácia da rede RNA.

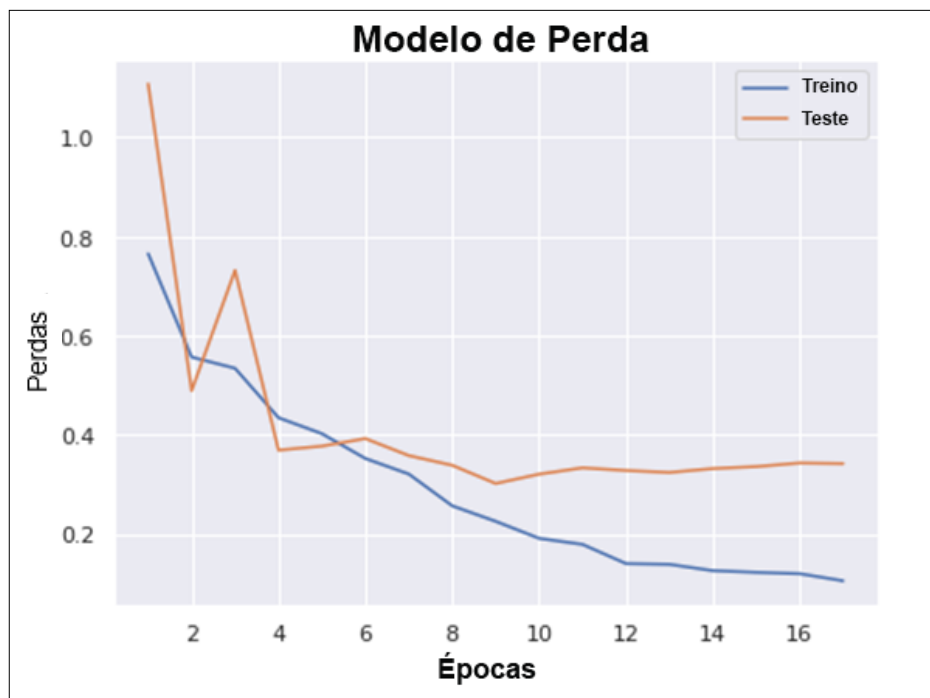


Fonte: Autor, 2021.

Também é possível verificar a probabilidade da rede sofrer com sobreajuste ou *overfitting*, a partir da 9ª época, quando a performance do teste começa a se distanciar do treino. O sobreajuste pode reduzir a capacidade de generalização da rede, tornando-a menos preditiva (HOWARD; CHEN, B.; WANG, Weijun, 2017; MATSUO *et al.*, 2020).

A fim de avaliar o potencial de erro e o quanto o modelo errou, foi traçado o gráfico da figura 20.

Figura 20- Modelo de erros da rede



Fonte: Autor, 2021.

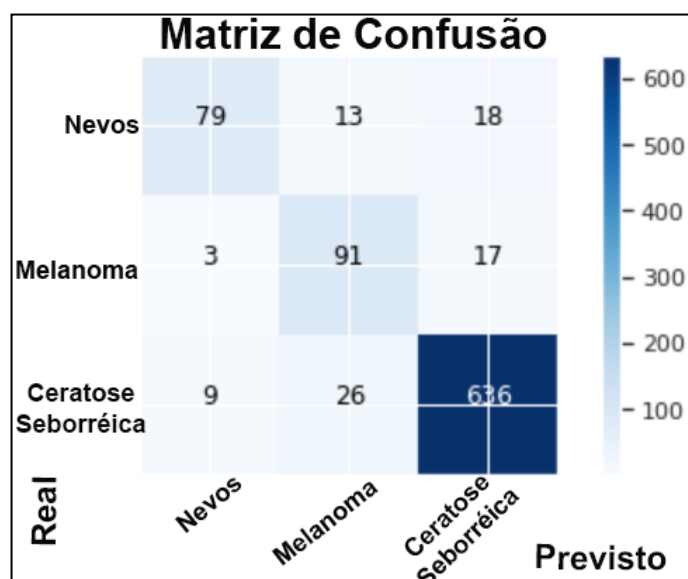
A figura 20 reflete o modelo de erros da rede, onde a linha azul reflete o aprendizado do treino pela época, mostrando o quanto ele está aprendendo neste processo. A medida vertical reflete as perdas e a horizontal, as épocas. Mais um indicativo da presença do sobreajuste aqui, quando a partir da 9ª época as perdas passam a diminuir na linha de teste (LUCIUS *et al.*, 2020).

4.2 MATRIZ DE CONFUSÃO

A rede gera uma matriz de confusão, que reflete os diagnósticos que foram classificados ou detectados de certeza e aqueles prováveis, gerada a partir dos resultados do treinamento e testes internos da RNA.

Pode-se verificar na figura 21 pois ao comparar o total de 91 imagens de nevos, a RNA acertou 79, do total de melanoma acertou 91 diagnósticos e do total de ceratose, ele classificou corretamente 636 lesões.

Figura 21 - Matrix de Confusão quanto à acurácia da medição da rede.



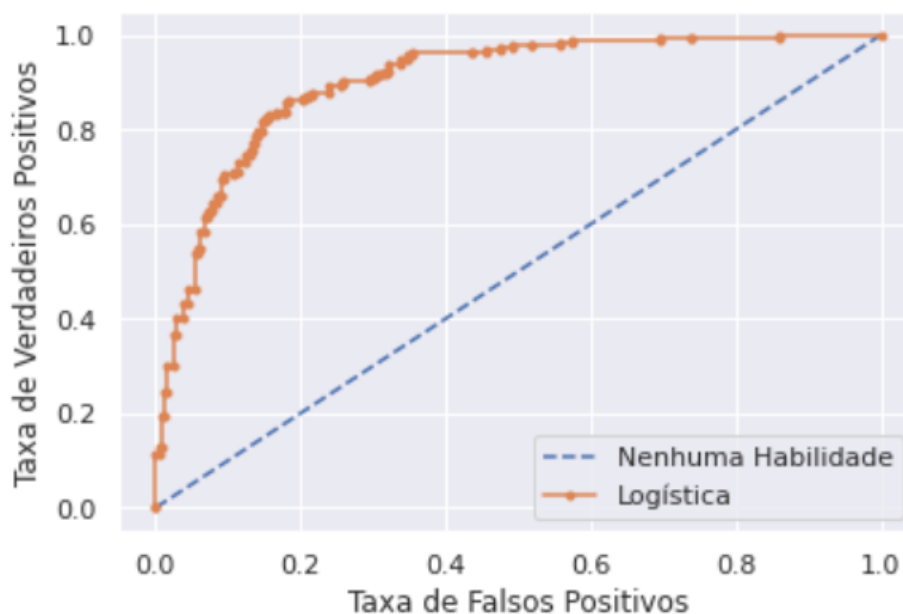
Fonte: Autor, 2021

A linha ROC avalia os falsos positivos. A área acima da linha na diagonal indica a capacidade da rede de identificar os verdadeiros positivos, ou as classificações que foram de fato realizadas corretamente. A figura 22 mostra a curva ROC do estudo.

Figura 22 – Curva ROC do RNA

No Skill: ROC AUC=0.500

Logistic: ROC AUC=0.903



Quanto maior abrangência da área entre a linha laranja e a linha azul, maior capacidade do classificador de distinguir os verdadeiros positivos e falsos positivos. Abaixo da linha azul significa que não há habilidade em reconhecer e distinguir e a linha laranja mostra o caminho desta capacidade.

4.3 DESENVOLVIMENTO DO APLICATIVO MÓVEL

Foi desenvolvido um aplicativo móvel utilizando-se o software Android Studio 4.1 conforme as Figuras 23 e 24. Compõem este aplicativo, uma tela inicial, uma tela de cadastro de informações para futuro protótipo em ambulatório dermatológico, tela de gravação da anuência do paciente para participar do estudo, tela onde é realizada a classificação da lesão conforme as categorias das lesões e ícone para envio da imagem pela internet. A RNA foi embarcada dentro do aplicativo para conferir-lhe a capacidade de classificar as lesões.

Figura 23 - ícone do Aplicativo espIA Pele

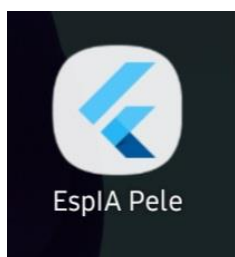
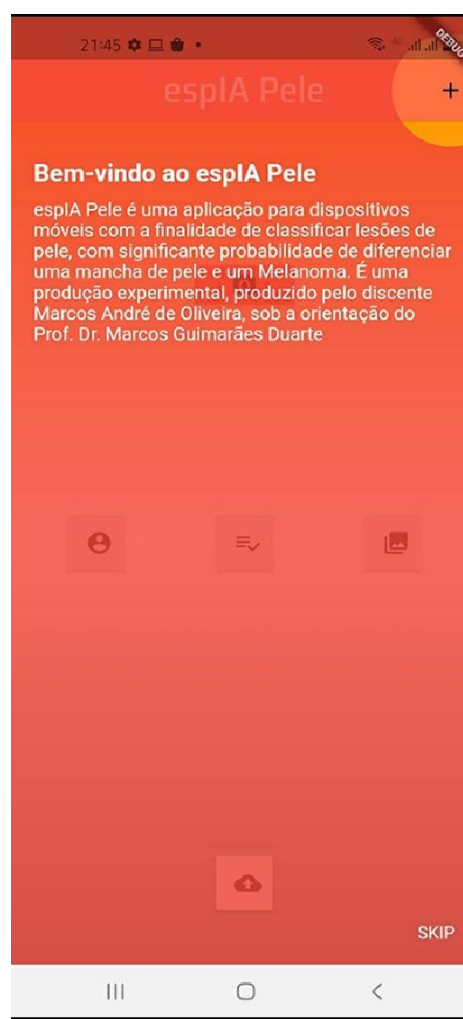
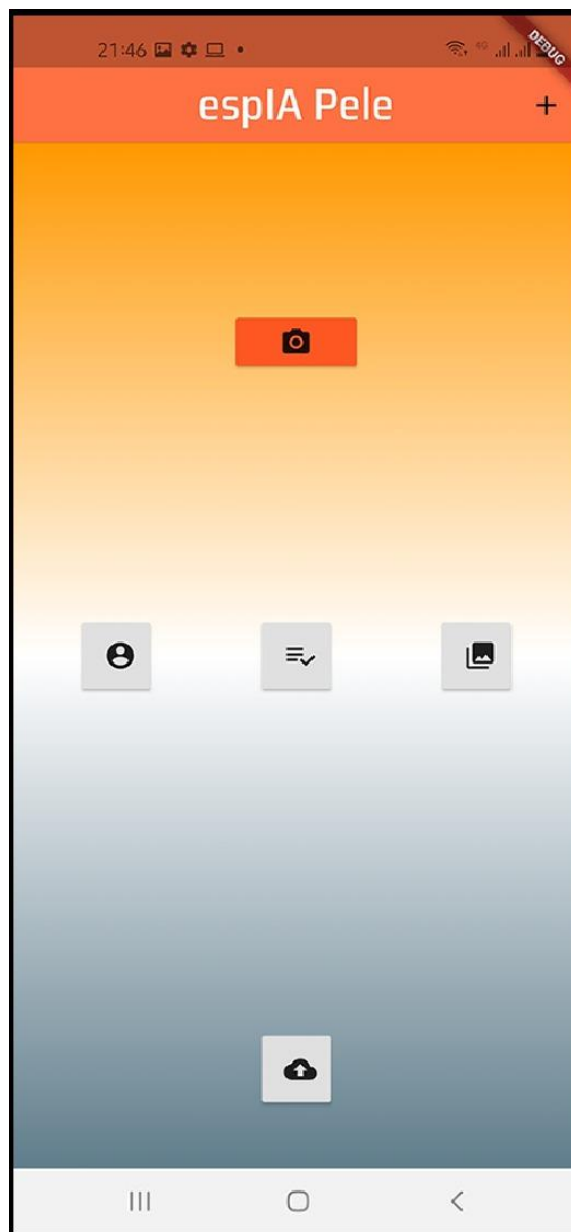


Figura 24 – Tela inicial espia Pele



Tela inicial explicando de que trata-se o aplicativo.

A Figura 25 mostra uma tela secundária contendo os seguintes ícones: Dados epidemiológicos, anuência para participação da pesquisa, armazenamento de fotos, ícone superior corresponde à tela de captação.

Figura 25 - Aplicativo SPIA PELE

Fonte: Autor

Ao clicar no ícone relacionado aos dados epidemiológicos é possível ver a tela correspondente. Conforme pode-se visualizar na figura 22c.

Figura 26 - Aplicativo EsplA Pele

21:48

Preencha seus dados

Nome completo
Marcos André de Oliveira

Idade ✓

Sexo
Masculino ✕

Profissão
Estudante

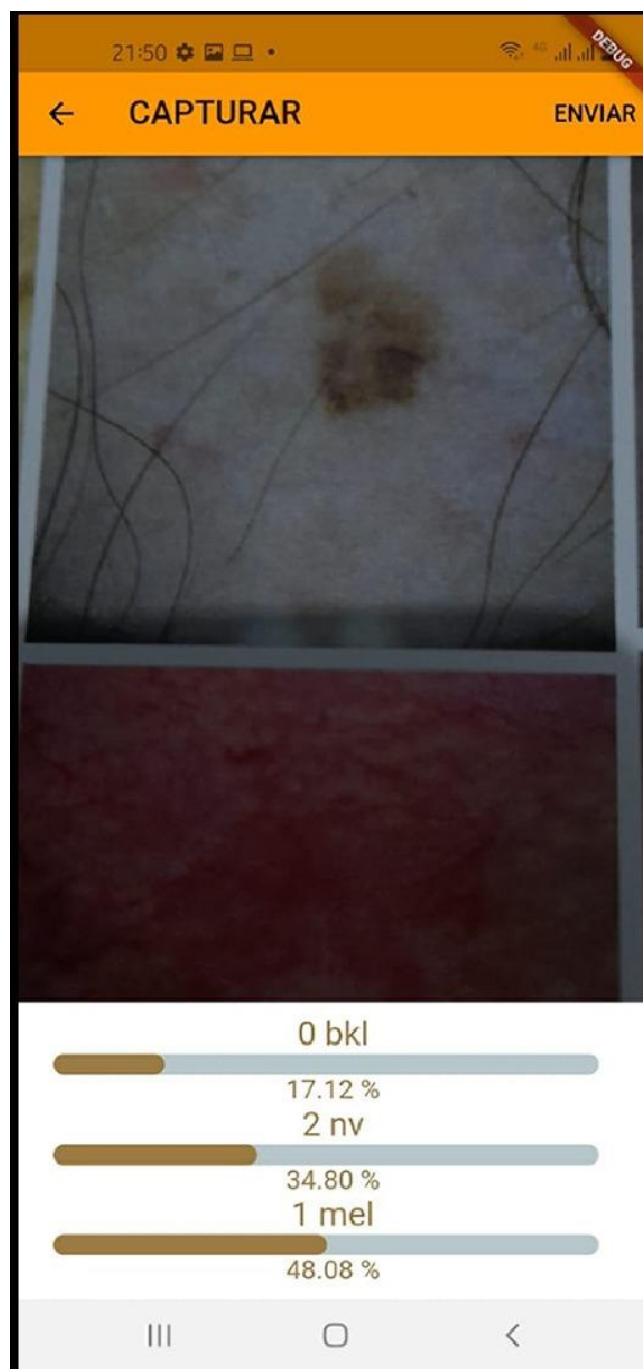
Você já teve câncer de pele ?
Sim Não

Há casos de familiares com câncer de pele ?
Sim Não

Telefone2
+55 |

Gravar Reset

Figura 27 - Aplicativo EsplA Pele



Fonte: Autor

Uma das telas fica responsável para captar a imagem e a RNA hospedada no aplicativo já classifica o que o aplicativo capta em formato de foto. Este campo produz a chamada foto clínica, conforme a figura 27.

4.4 REALIZAÇÃO DA COLETA DAS IMAGENS DE LESÕES

Foi acessado o site do ISIC e aplicado os filtros conforme a figura 28 para determinar quais imagens serem usadas.

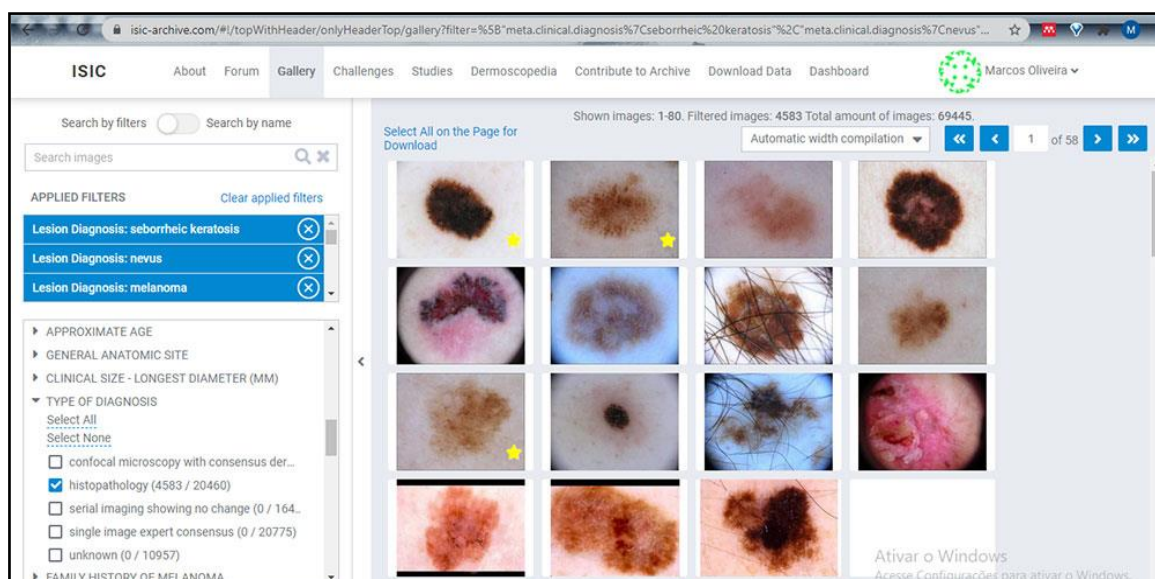
Figura 28 – Filtros aplicados na consulta no website do ISIC

Filtro	Descrição
Tipo de diagnóstico	Histopatológico
Diagnóstico da lesão	Ceratose seborreica
Diagnóstico da lesão	Nevos melanocíticos
Diagnóstico da lesão	Melanoma
Conjunto de imagens	ISIC 2020 Challenge - MSKCC contribution
Conjunto de imagens	ISIC_2020_Vienna_part2
Conjunto de imagens	ISIC_2020_Vienna_part_1
Conjunto de imagens	BCN_20000
Conjunto de imagens	BCN_2020_Challenge
Conjunto de imagens	Brisbane ISIC Challenge 2020
Conjunto de imagens	Dermoscopedia (CC-BY)
Conjunto de imagens	SONIC
Conjunto de imagens	Sydney (MIA / SMDC) 2020 ISIC challenge contribution
Conjunto de imagens	UDA-1
Conjunto de imagens	UDA-2
Faixa de idade	De 20 a 30 anos
Faixa de idade	De 30 a 40 anos
Faixa de idade	De 40 a 50 anos
Faixa de idade	De 50 a 60 anos

Fonte: ISIC

Após os filtros serem aplicados na tela de consulta do ISIC, o resultado da consulta foi um quantitativo de 4.583 imagens conforme mostra Figura 29.

Figura 29 - Tela de consulta do website do ISIC



Estas imagens estavam distribuídas em 1.536 de MM, 285 imagens de ceratose seborreica e 2.762 imagens de nevos melanocítico.

4.5 REALIZAÇÃO DO EXPERIMENTO DE TESTAGEM

4.5.1 Seleção e impressão da amostra das imagens

A partir das imagens encontradas no website do ISIC dentro dos critérios de inclusão estabelecidos, foram selecionadas aleatoriamente a partir de procedimento aleatório de seleção através do Microsoft SQL Server 2012 e em seguida foram impressas em papel A4 fosco, oito páginas por categoria de lesão de pele, contendo quinze imagens por página, perfazendo um total de 120 imagens impressas conforme ilustrado no anexo I.

4.5.2 Preparação do material para o experimento

Foram dispostos em uma mesa, as imagens das lesões cutâneas, um notebook para acompanhamento da gravação das informações no ambiente computacional *Cloud Firestore* da Google e o celular smartphone com o aplicativo *esplApele* instalado.

4.5.3 Experimento de testagem

Após a conclusão do experimento, os percentuais de confiança do modelo preditivo referente a cada imagem estavam reunidos no banco de dados do *Cloud Firestore*, então foram extraídos e convertidos em planilha do Microsoft Excel e importados para um banco de dados do Microsoft SQL Server 2012.

4.5.4 Tabulação de dados

Após o experimento, os percentuais de confiança do modelo preditivo referente a cada imagem estavam reunidos no banco de dados do *Cloud Firestore*, então foram extraídos e convertidos em planilha do Microsoft Excel e importados para um banco de dados do Microsoft SQL Server 2012.

4.6 DISTRIBUIÇÃO DAS PREDIÇÕES

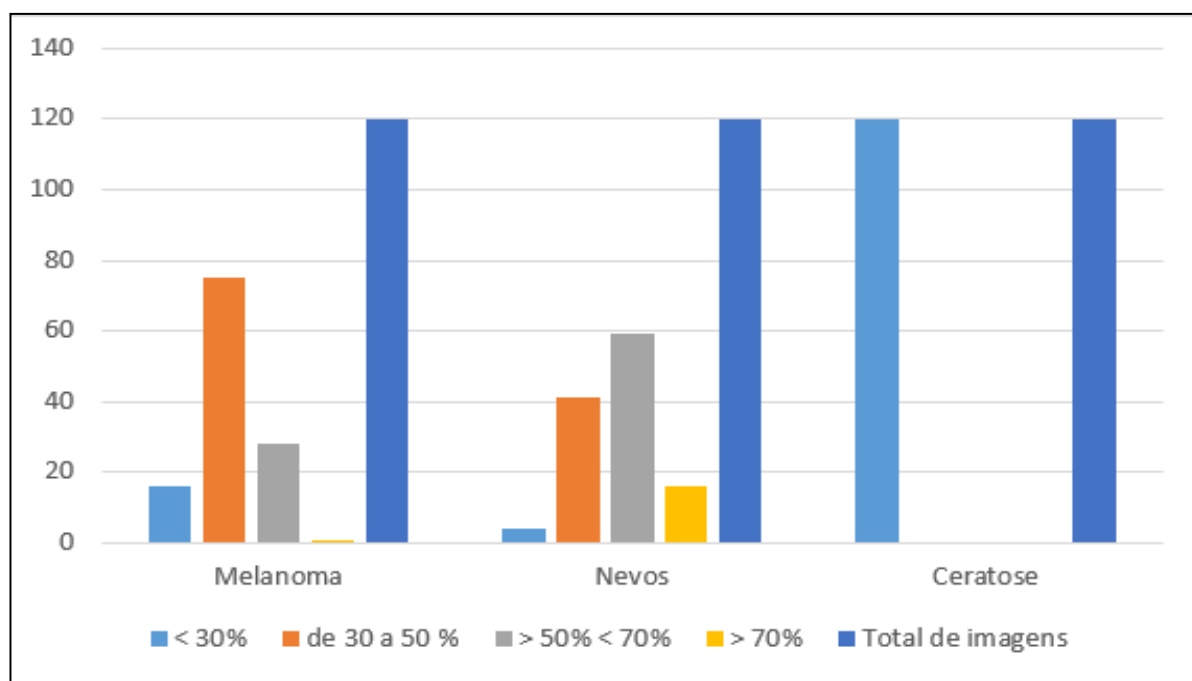
Figura 30 - Distribuição da predição das lesões

Tipo da lesão	< 30%		De 30 a 50 %		> 50% < 70%		> 70%		Total de imagens
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Melanoma	16	13,3	75	62,5	28	23,33	1	0,8333	120
Nevos	4	3,33	41	34,17	59	49,17	16	13,333	120
Ceratose	120	100	0	0	0	0	0	0	120

Fonte: Autor, 2021

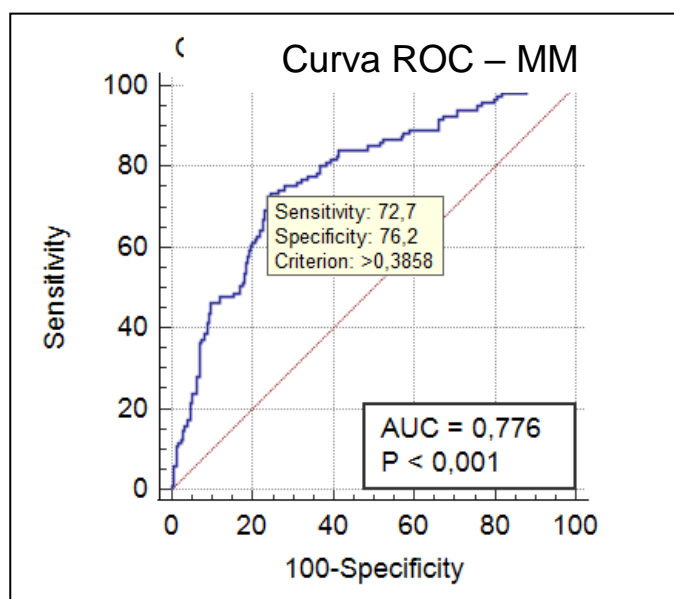
O modelo preditivo mostrou-se mais sensível para o MM com 83% de sensibilidade conforme a figura 30, pois foi possível detectar mesmo em baixos números amostrais. De acordo com a figura 31 para diferenciar o nevos, foi preciso alcançar o platô de 40 a 70%, demonstrou dificuldade na predição da ceratose.

Figura 31 - Distribuição da predição das lesões



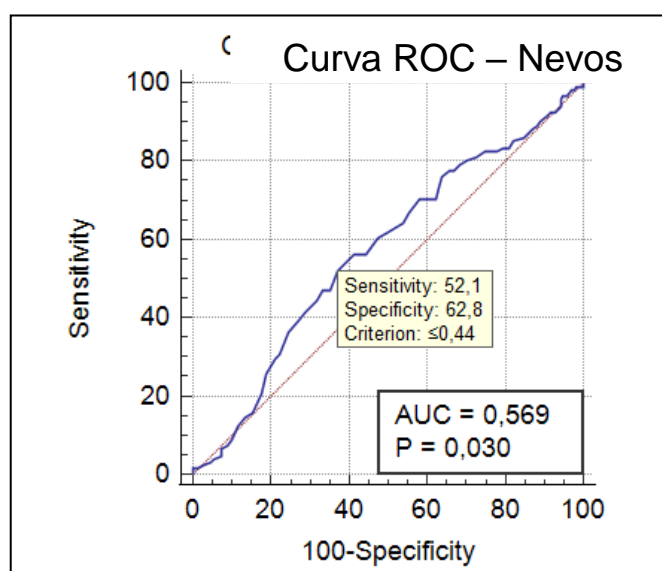
Fonte: Autor, 2021

Logo após a extração dos valores de predição de cada imagem do banco de dados do *Cloud Firestore* Firestore após, estes foram importados para planilha do Microsoft Excel e em seguida transferidos para o software de análise estatística MedCalc, o qual gerou uma curva ROC para cada categoria de lesão cutânea conforme as figuras 32, 33 e 34.

Figura 32 - Curva ROC – MM

Fonte: Autor, 2021

É possível verificar na figura 32 que a curva ROC do MM alcançou a maior sensibilidade na identificação dos diagnósticos positivos verdadeiros de 72,7% e uma especificidade de 76,2% na identificação dos verdadeiros negativos, com uma significância de $P < 0,001$ e uma AUC de 0,776.

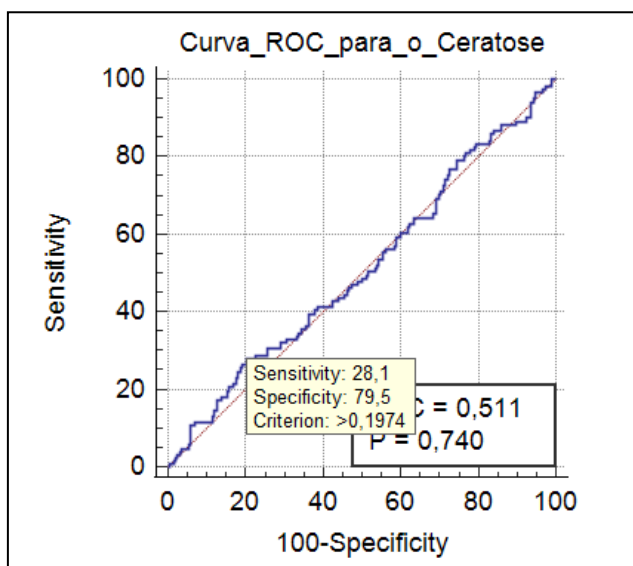
Figura 33 - Curva ROC – Nevos

Fonte: Autor, 2021

Embora mais acentuada, a curva ROC na figura 33 do nevos melanocíticos alcançou uma sensibilidade na identificação dos diagnósticos positivos verdadeiros

de 52,1% e uma especificidade de 62,8% na identificação dos verdadeiros negativos, com uma significância de $P < 0,030$ e uma AUC de 0,568.

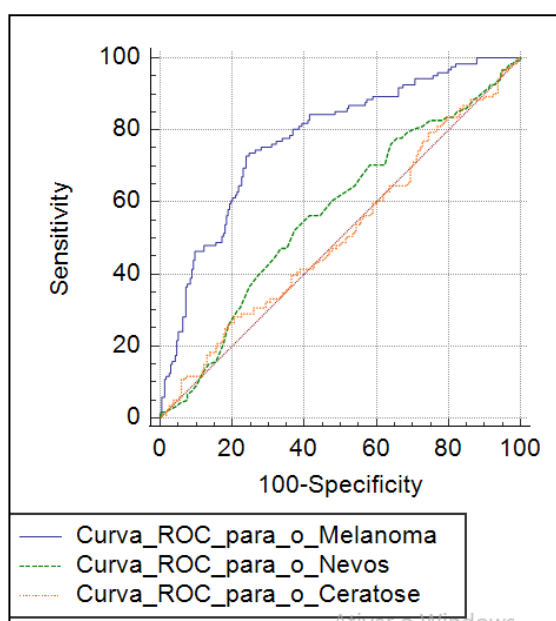
Figura 34 - Curva ROC – Ceratose



Fonte: Autor, 2021

Por último, na figura 34 é visível que esse teste experimental não conseguiu identificar imagens de ceratose seborreica. Tendo apenas uma sensibilidade de 28% e especificidade de 79,5%.

Figura 35 – Correlação da Curva ROC entre MM, nevos e ceratose



Fonte: Autor, 2021

O algoritmo mostrou maior sensibilidade em detectar o Melanoma, pouca em detectar nevos e nenhuma quanto a ceratose.

5 DISCUSSÃO

Na literatura existem diversas métricas para avaliar a acurácia da classificação de redes neurais. As taxas mais utilizadas são especificidade, sensibilidade, acurácia, curva ROC e F1-Score. Por esta razão além de determinar tais medidas no estudo, tais resultados foram correlacionados com alguns daqueles disponíveis na literatura científica e publicados pelos trabalhos de desenvolvimento e aprimoramento do uso da inteligência artificial na análise de imagens.

Muitas questões são formuladas quando trata-se de uso de aprendizado de máquina para apoio diagnóstico, quer seja no processo de rastreamento, de classificação ou de auxílio para definição de conduta, como encaminhamento para serviço especializado, referenciamento para município na rede que contemple o serviço de saúde ou até mesmo quando especula-se acerca da substituição do profissional médico (TSCHAND; BRANDÃO, 2020; BARATA, 2021).

Após concluir o treinamento da RNA, foi realizada plotagem do histórico, no qual verificou-se o aprendizado e a testagem, conforme a Figura 18. A linha azul indica o aprendizado, enquanto que a linha laranja indica a testagem do aprendizado a cada ciclo de época.

De acordo com o gráfico da Figura 19, o período que compreende os seguimentos até a sexta época na horizontal, mostrou que a acurácia do modelo da própria rede teve resultado superior ao próprio aprendizado, até ambos crescerem paralelamente entre a sexta e oitava época, com uma acurácia de até 90% na média geral, porém a partir da oitava época, ainda que o aprendizado indique que vai além dessa média, a acurácia encontrada nos testes entra em um platô.

Observando-se as vezes que o modelo fez uma predição incorreta, verifica-se que até a quarta época há uma queda, resultando em uma probabilidade do modelo inferir incorretamente de 40% de erro, porém a partir da nona época, essa probabilidade se estabiliza em 30%. Na figura 19 percebe-se que a acurácia do modelo da rede teve resultado superior ao próprio aprendizado, ambos cresceram paralelamente entre a sexta e oitava época, com uma acurácia de até 90%, declinando a partir da oitava época. Curiel-Lewandrowski, C (2019), trata acerca do treinamento da rede e o número de imagens a que é submetida para seu treinamento de reconhecimento e classificação das imagens. O autor diz que o limitado número de entidades incluídas nos bancos de dados que são usados para treinar os algoritmos de IA e a variedade de entidades na vida real pode dificultar o

desempenho dos algoritmos em ambientes clínicos como em comparação com as condições experimentais.

A rede utilizada no *esp/Apele* foi treinada com 8.025 imagens do banco de imagens HAM10000, das quais, 6.034 de lesões classificadas como *nevus*, 1.002 de melanomas e 989 de ceratose seborreica. Este banco tem suas imagens oriundas de banco com 50% de imagens diagnosticadas por histopatológicos e o restante, por consenso de especialistas. Esteva (2017) propõe que a rede seja treinada por imagens em sua totalidade provenientes de diagnóstico histopatológico e trabalhos reconhecem haver importância deste critério. Nasiri (2018) reforça de que se for utilizado um banco de lesões provenientes não apenas de peles mais claras ou caucasianas, a rede ficará apta a identificar melhor as características do melanoma nas peles mais escuras e de raças pardas (ESTEVA, 2017; NASIRI, 2018; ITAYA; GUIMARÃES; 2019).

O treinamento e os testes internos da RNA, a rede neural obteve acurácia de 92% para ceratose seborreica, 94,30% para o *nevus* e 93,17% para o melanoma. Estas taxas correspondem a média padrão obtida nos últimos estudos da área.

Para facilitar a compreensão, os resultados da matriz de confusão da figura 21 foram dispostos em forma de quadro na figura 36.

Figura 36 - Distribuição de lesões de pele segundo percentuais de acurácia.

	NM	MM	CS	Falsos Negativos (FN)	Acurácia	Precisão	Sensibilidade	Especificidade	F-Score
NM	79	13	18	31	94,30%	86,12%	71,81%	90%	78,60%
MM	3	91	17	20	93,17%	70%	81,89%	88,70%	75,51%
CS	9	26	636	35	92%	94,78%	94,78%	21%	94,78%
Falsos Positivos (FP)	12	39	35	86					
Total de Imagens por tipo de lesão	91	130	671						
Total de Imagens testadas	892								
Acurácia Geral da RNA	90,35%								

Fonte: **Autor**

Considerando que boa parte da literatura específica concentra-se na distinção do MM das demais categorias de neoplasias cutâneas, foi verificada realizada uma revisão na literatura dos últimos 4 anos, identificando-se estudos semelhantes a este e foram selecionados conforme figura 37 para fins de comparação com os resultados obtidos nesse estudo

Figura 37 – Comparação dos resultados com outros estudos

Estudos	Valores	CNN Utilizada	Sensibilidade %	Especificidade %	Acurácia %
(MARCHETTI <i>et al.</i> , 2020)			90,00	85,00	
MAHBOD <i>et al.</i> , 2020					93,00
(KAUR; BODDU; FIAIDHI, 2020)					80,93
(FUJISAWA; INOUE; NAKAMURA, 2019)		CNN Própria	88,90	82,50	
(HAN <i>et al.</i> , 2018)			91,00	86,90	
(SONNTAG; NUNNARI; PROFITLICH, 2020)		CNN Própria	62,60	89,20	84,40
(WIBOWO; HARTANTO; WIRAWAN, 2020)		MobileNet	95,00	85,00	90,00
(HOWARD; CHEN; WANG, 2017)		MobileNet			84,00
(GASA <i>et al.</i> , 2020)		MobileNet			89,00
(LUCIUS <i>et al.</i> , 2020)		MobileNet			82,47
(CHATURVEDI; GUPTA; PRASAD, 2019)		MobileNet			95,34
(MATSUO <i>et al.</i> , 2020)		MobileNet	66,00	85,00	
(PATEL <i>et al.</i> , 2019)		MobileNet	88,90	82,50	91,16
MÉDIA DAS TAXAS			83,20	85,16	87,81
OLIVEIRA, 2021		MobileNet	81,98	88,70	93,00

Muito embora nem todos os estudos possuam as taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia, é possível verificar que este presente estudo encontra-se um pouco abaixo da média dos demais em relação a taxa de sensibilidade, **81,98%** em comparação com a média de **83,20%**, diferença essa, provavelmente devido ao fato de alguns desses autores terem realizado um pré-processamento utilizando máscaras de imagem, técnica chamada de segmentação ou visto que alguns autores estudos (FUJISAWA; INOUE; NAKAMURA, Y., 2019; HAN *et al.*, 2018; PATEL *et al.*, 2019; WIBOWO; HARTANTO; WIRAWAN, 2020).

Yoradjian (2011) discorre acerca de como é suscetível de confusão no dia-a-dia clínico o melanoma e a ceratose seborreica. Alguns falsos melanomas são encaminhados para biopsia, mas que na verdade são nevos ou ceratose. Em estudo publicado na Nature em 2020, houve classificação de 7 lesões dermatológicas, dentre as quais consideraram melanoma, nevos e ceratose também. A rede que diferenciou estas lesões apresentou 80,3% de precisão na classificação das lesões,

a rede do espiApele obteve 83% desta medida (YORADJAN, 2011; GALAN-GALAN, 2019; TSCHANDL *et al.*, 2019; 2020).

Dentro da fotografia clínica, particularmente em referência à imagem de lesões individuais de pele, o reconhecimento cruzado de melanoma pode envolver análise de imagem de segmentação de pele, detecção de lesões e classificação da doença. Quando inclui segmentação, a detecção não é considerada totalmente automatizada. Enquanto o dermatoscópio capta a imagem estando em contato com a pele, a fotografia clínica pode incluir fundo, vestimenta e outros artefatos dependendo da distância da câmera para o paciente, por esta razão, considerava-se necessária a fase de segmentação. No entanto, até agora, apenas o professor da IBM, Noel C.F. Codella é conhecido por resolver este problema através do projeto Americano “Watson” em uma coorte de pacientes com dados demográficos e estados de doença variados para classificação do melanoma dentro da fotografia clínica em 2018 (Haenssle *et al.*, 2018).

Historicamente, soluções para análise de imagem envolveram várias estratégias, a visão computacional clássica e técnicas de aprendizado de máquina, envolvendo segmentação foram realizadas em 2009 pelas técnicas de clustering e thresholding (Celebi *et al.* 2009, 2015a). Em 2018, Barata avaliou as lesões utilizando variáveis de forma / textura de baixo nível / características de cor extraídas da lesão de interesse a ser analisada. Mengelola conseguiu em 2019 classificar as lesões sem utilizar segmentação, ele utilizou transferência de aprendizagem (BARATA, CODELLA, 2018; MENGELOLA, 2019)

Além de contribuir com a precocidade diagnóstica, o emprego de aplicativos móveis para capturar imagem das lesões cutâneas e analisa-las por meio de machine learning, pode mitigar o excesso de referenciamento para a atenção secundária de saúde de casos como manchas e sinais de pele, bem como os custos de tratamento do melanoma em estágio avançado.

Apalla (2017) defende de que para captar as imagens é preciso haver o uso do dermatoscópio, mas Codella experimentou captar clinicamente com smartphones, combinando ao aprendizado da rede, técnicas de segmentação. De acordo com os autores, à medida que fossem desenvolvidos tecnologia móvel com melhoramento das câmeras, estas dificuldade seriam mitigadas. No trabalho foi observado que utilizando modelos com câmeras inferiores a 23 pixels a rede demorou em realizar a

leitura da imagem (APALLA; LALLAS; *et al.*, 2017; CODELLA, *et al.*, 2018; GIAVINA BIANCHI; SANTOS; CORDIOLI; TSCHANDL *et al.*, 2019)

Quanto ao treinamento do aplicativo, foi utilizado 100% das imagens de banco de dados diagnosticado pelo padrão ouro: o exame histopatológico. Estas imagens, foram utilizadas para o treinamento do aplicativo, foram randomizadas 120 imagens das categorias ceratose seborreica, nevos melanocíticos e melanoma. A definição destas 3 lesões corrobora com o trabalho de Hosni (2019) que foi além de classificação entre melanoma e não melanoma, visto que a presença do nevos sendo detectada pode auxiliar em indicador de risco para futuras medidas de prevenção (HAN, 2018; HOSNI, 2019).

Considerando também que segundo o INCA, a estimativa para 2020 foi de mais de 8 mil casos de melanoma e que segundo o Tribunal de Contas da União, o Brasil demonstra não ter capacidade de garantir a detecção precoce do câncer, ainda que seja uma diretriz da Política Nacional de Saúde, os custos com pacientes em estágios avançados de melanoma podem chegar aos bilhões de reais (TCU, 2015; INCA, 2019). Segundo um estudo publicado em 2009, sobre a estimativa do tratamento do melanoma no estado de São Paulo (SOUZA, DE *et al.*, 2009), o custo com um paciente em estágio avançado pode chegar à 10 vezes o custo de um paciente no estágio inicial. Principalmente depois que o Ministério da saúde incorporou a imunoterapia para o tratamento do melanoma no SUS (CONITEC, 2020), onde apenas uma aplicação de uma das drogas ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe chega a custar mais de R\$ 13 mil.

Outro aspecto que vale ressaltar com relação aos achados da acurácia versus aplicabilidade do aplicativo é de que é possível um sistema como este produzido pelo pesquisador ser utilizado para a triagem dos pacientes, o que reduz o tempo de espera e melhora as possibilidades de sucesso no tratamento, permitindo verificar então a real necessidade de encaminhar um paciente para a atenção especializada, pois conforme um estudo na Espanha, foi comprovado que mais da metade de todos os pacientes encaminhados para uma avaliação de tumor de pele realmente não precisava de uma consulta regular com um especialista, não obstante, a disparidade de que em outras regiões nem existem os centros de referência, ou os que existem são de acesso limitado (FERRÁNDIZ *et al.*, 2018).

A acurácia da RNA desse estudo foi obtida a partir de duas mensurações. A primeira com base no próprio histórico de treinamento da rede neural obteve uma

acuracidade para melanoma, ceratose seborreica e nevos respectivamente de 69,36%, 68,18% e 95%, sendo a acuracidade do geral de 88,67%,

No teste experimental foi encontrado para o melanoma uma sensibilidade de 72.7% e uma especificidade de 76.2%, ainda para o nevos melanocíticos uma sensibilidade de 52,1% e uma especificidade de 62,8 e uma sensibilidade de 28% e especificidade de 79,5% para a ceratose seborreica.

Em uma revisão sistemática conduzida por Chuchu et al (2018) sobre a acurácia de aplicações de smartphones na detecção do melanoma, verificou-se em 4 diferentes aplicativos que a sensibilidade variou entre 7% e 73% e especificidade variou entre 37% e 94%. O estudo concluiu que havia escassez de evidências e a baixa qualidade metodológica nos estudos que embasavam os aplicativos, no entanto entendiam que tais aplicativos possuíam um grande potencial se aplicados na teledermatologia, visto que poderia viabilizar a pacientes com suspeita de lesão neoplásica fossem abordados mais previamente.

Nessa mesma direção, outra revisão sistemática conduzida por Rat (2018), avaliou 12 estudos sobre a utilização de aplicativos móveis - dos quais a maioria haviam sido publicados antes de 2015, período em que muitos estudos robustos e com técnicas de redes convolucionais ainda estavam em andamento – identificou que tais estudos alegavam uma média 69% de sensibilidade, mas que ainda faltava mais avaliação das condições clínicas dos pacientes participantes do estudo, porém segundo o estudo, a teledermatologia poderia reduzir o diagnóstico do melanoma de 80 dias para 10 dias.

De acordo com estudos internacionais dos últimos dois anos, aplicativos com a sensibilidade variando entre 41,9% a 81,8 %% e especificidade de 56,3% a 89,6% (M.N. Manahan, 2014) , dependendo do método de análise, podem ser considerados eficientes na sua utilização em teledermatologia, com um nível de confiança elevado, ainda que a fotografia da lesão venha a ser capturada pelo próprio paciente.

Estudos conduzidos na Holanda e Bélgica na literatura acerca da utilização de smartphone para auxiliar o clínico ao analisar uma lesão, indicam uma redução de até 70% na necessidade de encaminhamento para a atenção especializada o qual reflete em benefícios para a saúde dos pacientes, traz grandes benefícios financeiros, organizacionais e logísticos, e os pacientes evitam sofrimentos

desnecessários e tempos de espera (HEIJDEN, VAN DER *et al.*, 2011; KIPS *et al.*, 2020)

O banco MobileNet mostrou melhor compatibilidade com a tecnologia para aplicativos instalados em telefones inteligentes ou Smartphones aumentando o desempenho na classificação e melhorando a sua acurácia (HEIJDEN, VAN DER *et al.*, 2011; WANG ET AL, 2017; KIPS *et al.*, 2020; WIBOWO, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verdade é que a Inteligência artificial pode ser usada em situações de difícil acesso relacionados à políticas públicas, bem como a territorialidade, mas este estudo visou voltar seu olhar ao paciente com lesões cutâneas, sem acesso ao serviço de saúde, com acesso restrito ou até mesmo limitado. Portanto, as questões elucidadas permeiam estes aspectos. Conhecer as doenças dermatológicas mais prevalentes na região do Sertão é importante na promoção de políticas públicas de qualidade que visem à educação e o planejamento do cuidado em saúde.

É mister elucidar que o fato da taxa de especificidade e acurácia estarem um pouco acima da média pode ser devido a uma pequena tendência a *overfitting* já percebida no treinamento da rede. Tendo em vista o fato da precocidade do diagnóstico do câncer de pele, ser um fator crítico com relação a maior probabilidade de sucesso no tratamento principalmente do melanoma, como também a dificuldade de acesso à consulta com um especialista em dermatologia pela população, torna-se cada vez mais necessário a utilização de métodos computacionais para classificar uma imagem de lesão de pele. Estes por sua vez, enfrentam desafios acerca da sutilidade de algumas características entre lesões benignas e malignas, métodos de aquisição das imagens, bem como a quantidade de imagens disponíveis, artefatos com marcações e pelos, os quais podem adicionar características divergentes dos padrões das lesões, produzindo vieses de classificação por parte dos algoritmos.

Tais desafios entretanto podem ser mitigados por meio da utilização de imagens de banco de dados de imagem de lesões cutâneas validados internacionalmente, assim como novas técnicas de processamento de imagens por meio de algoritmos específicos e ainda imagens de pessoas da região a que pretende-se aplicar.

A detecção proposta pelo EspIA Pele visa corroborar para a investigação do melanoma e afastar quando possível o risco de falsas dúvidas diante da confusão com outras 2 lesões muito suscetíveis de serem tidas por melanoma.

7 CONCLUSÃO

O treinamento da RNA foi realizado com as imagens do banco de dados HAM10000, selecionado para este fim por dispor de imagens provenientes de população mista e assim, a rede neural artificial foi confeccionada e constatou-se acurácia para detectar MM e ainda diferenciando do nevos e da ceratose seborreica. O aplicativo confeccionado SPIA PELE para captação e classificação das imagens, o mesmo, mostrou acurácia acima do preconizado pela literatura, detectando MM e diferenciando das lesões nevos e ceratose.

REFERÊNCIAS

ABAS, H.; SUHAIMI, N. A. D. A Systematic Literature Review on Supervised Machine Learning Algorithms. **Perintis**, 2020. n. January, p. 1–24. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/344869267_A_SYSTEMATIC_LITERATURE_REVIEW_ON_SUPERVISED_MACHINE_LEARNING_ALGORITHMS>.

AKRAM, T. *et al.* A multilevel features selection framework for skin lesion classification. **Human-centric Computing and Information Sciences**, 2020. v. 10, n. 1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13673-020-00216-y>>.

ALDRIDGE, R. Benjamin; MAXWELL, S. S.; REES, J. L. Dermatology undergraduate skin cancer training: A disconnect between recommendations, clinical exposure and competence. **BMC Medical Education**, 2012. v. 12, n. 1.

ALI, A. R. *et al.* A Novel Fuzzy Multilayer Perceptron (F-MLP) for the Detection of Irregularity in Skin Lesion Border Using Dermoscopic Images. **Frontiers in Medicine**, 2020. v. 7, n. July, p. 1–14.

APALLA, Z.; LALLAS, A.; *et al.* Epidemiological trends in skin cancer. **Dermatology Practical & Conceptual**, 2017. v. 7, n. 2, p. 1–6.

_____; NASHAN, D.; *et al.* Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. **Dermatology and Therapy**, 2017. v. 7, p. 5–19.

AVILA-TOMÁS, J. F.; MAYER-PUJADAS, M. A.; QUESADA-VARELA, V. J. Artificial intelligence and its applications in medicine I: introductory background to AI and robotics. **Atencion Primaria**, 2020. v. 52, n. 10, p. 778–784. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.04.013>>.

BARRETT, K. E. *et al.* **Ganong's Review of Medical Physiology**. 26 ed. ed. [S.l.]: McGraw-Hill Education, 2019. V. 53.

BEHERA, B.; KUMARAVELAN, G.; KUMAR, P. Performance evaluation of deep learning algorithms in biomedical document classification. **Proceedings of the 11th International Conference on Advanced Computing, ICoAC 2019**, 2019. p. 220–224.

BHALLA, S. *et al.* Prediction and Analysis of Skin Cancer Progression using Genomics Profiles of Patients. **Scientific Reports**, 2019. v. 9, n. 1, p. 1–16. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-52134-4>>.

BISSOTO, A. Skin Lesion Synthesis with Generative. 2018. v. 1, p. 294–302.

BRAUN, R P; SOYER, H P. First Congress of the International Dermoscopy Society (IDS). **Dermatology**, 2006. v. 212, n. 3, p. 265–320.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2018. v. 68, n. 6, p. 394–424.

BRINKER, T. J. *et al.* Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. **European Journal of Cancer**, 2019. v. 113, p. 47–54.

CARRINGTON, A. M. *et al.* A new concordant partial AUC and partial c statistic for imbalanced data in the evaluation of machine learning algorithms. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, 2020. v. 6, p. 1–12.

CHAN, S. *et al.* Machine Learning in Dermatology: Current Applications, Opportunities, and Limitations. **Dermatology and Therapy**, 2020. v. 10, n. 3, p. 365–386. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13555-020-00372-0>>.

CHENG, Y. *et al.* Risk prediction with electronic health records: A deep learning approach. **16th SIAM International Conference on Data Mining 2016, SDM 2016**, 2016. p. 432–440.

CHOLLET, F. Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions. **Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017**, 2017. v. 2017- Janua, p. 1800–1807.

CHUCHU, N *et al.* Smartphone applications for triaging adults with skin lesions that are suspicious for melanoma (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews Smartphone**, 2018.

CIVES, M. *et al.* Non-melanoma skin cancers: Biological and clinical features. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. v. 21, n. 15, p. 1–24.

CODELLA, N. C. F. *et al.* Skin lesion analysis toward melanoma detection: A challenge at the 2017 International symposium on biomedical imaging (ISBI), hosted by the international skin imaging collaboration (ISIC). **Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging**, 2018. v. 2018-April, n. Isbi, p. 168–172.

CONITEC. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2020.

COUDRAY, N. *et al.* Classification and mutation prediction from non–small cell lung cancer histopathology images using deep learning. **Nature Medicine**, 2018. v. 24, n. 10, p. 1559–1567. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0177-5>>.

CUI, M.; ZHANG, D. Y. Artificial intelligence and computational pathology. **Springer Nature**, 2021.

DARGAN, S. *et al.* A Survey of Deep Learning and Its Applications: A New Paradigm to Machine Learning. **Archives of Computational Methods in Engineering**, 2020. v. 27, n. 4, p. 1071–1092. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11831-019-09344-w>>.

DAVIS, L. E.; SHALIN, S. C.; TACKETT, A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. **Cancer Biology and Therapy**, 2019. v. 20, n. 11, p. 1366–1379. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>>.

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, V. M. C. And R. I. M. T. N. I. Dermatoscopy: Physics and Principles. 2017. Disponível em: <<http://www.ijdpdd.com>>. Acesso em: 22 out. 2019.

DIDONA, D. *et al.* Non melanoma skin cancer pathogenesis overview. **Biomedicines**, 2018. v. 6, n. 1, p. 1–15.

DIKA, E. *et al.* Basal cell carcinoma: A comprehensive review. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. v. 21, n. 15, p. 1–11.

DINNES, Jacqueline *et al.* **Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews.** John Wiley and Sons Ltd.

DOULAMIS, N. Adaptable deep learning structures for object labeling/tracking under dynamic visual environments. **Multimedia Tools and Applications**, 2018. v. 77, n. 8, p. 9651–9689.

DROLET, B. C. *et al.* Electronic Communication of Protected Health Information: Privacy, Security, and HIPAA Compliance. **Journal of Hand Surgery**, 2017. v. 42, n. 6, p. 411–416. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhssa.2017.03.023>>.

DUTTA, A.; HASAN, M. K.; AHMAD, M. Skin Lesion Classification Using Convolutional Neural Network for Melanoma Recognition. **medRxiv**, 2020. p. 1–12.

EROSCHENKO, V. P. **Atlas Of Histology with Functional Correlations Thirteenth Edition**. [S.l.]: [s.n.], 2017.

ESTEVA, A. *et al.* Deep learning-enabled medical computer vision. **npj Digital Medicine**, 2021. v. 4, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41746-020-00376-2>>.

FENG, J.; LU, S. Performance Analysis of Various Activation Functions in Artificial Neural Networks. **Journal of Physics: Conference Series**, 2019. v. 1237, n. 2.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. **European Journal of Cancer**, 2018. v. 103, p. 356–387. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>>.

FERRÁNDIZ, L. *et al.* Teledermatology-driven topical therapy of actinic keratosis: a comparative study of clinical effectiveness and compliance. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2018. v. 32, n. 12, p. 2149–2152.

FOIATO, T. F. *et al.* Analysis of patients diagnosed with primary cutaneous melanoma in the last six years in hospital erasto gaertner: Epidemiologic profile. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2018. v. 93, n. 3, p. 332–336.

FU, Y. *et al.* Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. **Nature Cancer**, 2020. v. 1, n. 8, p. 800–810.

FUJISAWA, Y.; INOUE, S.; NAKAMURA, Y. The Possibility of Deep Learning-Based, Computer-Aided Skin Tumor Classifiers. **Frontiers in Medicine**, 2019. v. 6, n.

August.

GERARD J. TORTORA; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14. ed. ed. Rio de Janeiro: EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA, 2016.

GIAVINA-BIANCHI, M. H. *et al.* Worse survival of invasive melanoma patients in men and “de novo” lesions. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2020. v. 95, n. 2, p. 158–164. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.07.003>>.

GIAVINA BIANCHI, M.; SANTOS, A.; CORDIOLI, E. Dermatologists’ perceptions on the utility and limitations of teledermatology after examining 55,000 lesions. **Journal of Telemedicine and Telecare**, 2019.

GONG, H. Z.; ZHENG, H. Y.; LI, Jun. Amelanotic melanoma. **Melanoma Research**, 2019. v. 29, n. 3, p. 221–230.

GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. **Deep Learning**. [S.l.]: MIT Press, 2016.

GUEST, O.; LOVE, B. C. Levels of Representation in a Deep Learning Model of Categorization. **Kemampuan Koneksi Matematis (Tinjauan Terhadap Pendekatan Pembelajaran Savi)**, 2019. v. 53, n. 9, p. 1689–1699.

HAN, S. S. *et al.* Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm. **Journal of Investigative Dermatology**, 2018. v. 138, n. 7, p. 1529–1538. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.028>>.

HARRINGTON, E. *et al.* Diagnosing malignant melanoma in ambulatory care: A systematic review of clinical prediction rules. **BMJ Open**, 2017. v. 7, n. 3.

HASAN, A.; NAFIE, K.; ABBADI, O. Histopathology laboratory paperwork as a potential risk of COVID-19 transmission among laboratory personnel. **Infection Prevention in Practice**, 2020. v. 2, n. 4, p. 100081. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100081>>.

HEIJDEN, J. P. VAN DER *et al.* Teledermatology applied following patient selection by general practitioners in daily practice improves efficiency and quality of care at lower cost. **British Journal of Dermatology**, 2011. v. 165, n. 5, p. 1058–1065.

HELM, J. M. *et al.* Machine Learning and Artificial Intelligence: Definitions, Applications, and Future Directions. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, 2020. v. 13, n. 1, p. 69–76.

HESSLER, M. *et al.* Melanoma biomarkers and their potential application for in vivo diagnostic imaging modalities. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. v. 21, n. 24, p. 1–27.

HIRANO, G. *et al.* Automatic diagnosis of melanoma using hyperspectral data and GoogLeNet. **Skin Research and Technology**, 2020. v. 26, n. 6, p. 891–897.

HO, N.; KIM, Y. C. Evaluation of transfer learning in deep convolutional neural network models for cardiac short axis slice classification. **Scientific Reports**, 2021. n. 0123456789, p. 1–11. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81525-9>>.

HONG, Z. *et al.* Effects of evodiamine on PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways in pancreatic cancer cells. **International Journal of Oncology**, 2020. v. 56, n. 3, p. 783–793.

HOSKING, A. M. *et al.* Hyperspectral imaging in automated digital dermoscopy screening for melanoma. **Lasers in Surgery and Medicine**, 2019. v. 51, n. 3, p. 214–222.

HOWARD, A. G.; CHEN, B.; WANG, Weijun. MobileNets : Efficient Convolutional Neural Networks for Mobile Vision. 2017. n. April 2017.

HUSEIN-ELAHMED, H. Sclerodermiform basal cell carcinoma: How much can we rely on dermatoscopy to differentiate from non-aggressive basal cell carcinomas? Analysis of 1256 cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2018. v. 93, n. 2, p. 229–232.

IANOȘI, S. L. *et al.* Non-invasive imaging techniques for the in vivo diagnosis of Bowen's disease: Three case reports. **Oncology Letters**, 2019. v. 17, n. 5, p. 4094–4101.

INCA. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2019a. Disponível em: <<http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>>.

_____. Câncer de pele melanoma - versão para Profissionais de Saúde. **Instituto Nacional de Câncer**, 2019b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma/profissional-de-saude>>. Acesso em: 25 out. 2019.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Atlas On-line de Mortalidade - Óbitos por neoplasias malignas de pele em 2019. 2021. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml;jsessionid=E08A1024606C2AA07EDC495F647B269A#panelResultado>>. Acesso em: 22 jan. 2021.

JAN FLUSSER; SUK, T.; ZITOVÁ, B. **2D and 3D image analysis by moments**. 2 ed ed. United Kingdom: John Wiley & Sons, 2017.

JONES, O. T. *et al.* Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: A systematic review. **BMJ Open**, 2019. v. 9, n. 8.

JONES, Owain T. *et al.* Recognising Skin Cancer in Primary Care. **Advances in Therapy**, 2020. v. 37, n. 1, p. 603–616. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01130-1>>.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 13 ed. ed. Rio de Janeiro: EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA, 2018.

KANSARA, S.; BELL, D.; WEBER, R. Surgical management of non melanoma skin cancer of the head and neck. **Oral Oncology**, 2020. v. 100, n. November 2019, p. 104485. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104485>>.

KARKKAINEN, M. J.; PETROVA, T. V. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. **Oncogene (2000)**, 2000. v. 2, p. 5598–5605.

KATO, J. *et al.* Dermoscopy of Melanoma and Non-melanoma Skin Cancers. **Frontiers in Medicine**, 2019. v. 6, n. August, p. 1–7.

KAUR, K.; BODDU, L. B.; FIAIDHI, J. COMPUTER VISION FOR SKIN CANCER DETECTION AND DIAGNOSIS. **TechRxiv**, 2020. p. 0–5.

KHAN, A. I.; AL-HABSI, S. **Machine Learning in Computer Vision**. **Procedia Computer Science**.

KHAZAEI, Z. *et al.* Incidence and mortality of cervix cancer and their relationship with the human development index in 185 countries in the world: An ecology study in 2018. **Advances in Human Biology**, 2019. v. 9, n. 3, p. 222.

KHEMASUWAN, D.; SORENSEN, J. S.; COLT, H. G. Artificial intelligence in pulmonary medicine: Computer vision, predictive model and covid-19. **European Respiratory Review**, 2020. v. 29, n. 157, p. 1–16. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0181-2020>>.

KINYANJUI, N. M. *et al.* Estimating skin tone and effects on classification performance in dermatology datasets. **arXiv**, 2019. p. 1–11.

KIPS, J. *et al.* Teledermatology in Belgium: a pilot study. **Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine**, 2020. v. 75, n. 2, p. 116–122. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1561812>>.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran - Patologia : Bases Patológicas das Doenças**. 10 ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

LALLAS, A. *et al.* Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of melanoma in Situ. **JAMA Dermatology**, 2018. v. 154, n. 4, p. 414–419.

LATTOOFI, N. F. *et al.* Melanoma Skin Cancer Detection Based on ABCD Rule. **1st International Scientific Conference of Computer and Applied Sciences, CAS 2019**, 2019. p. 154–157.

LE, W. T. *et al.* Overview of Machine Learning: Part 2: Deep Learning for Medical Image Analysis. **Neuroimaging Clinics of North America**, 2020. v. 30, n. 4, p. 417–431. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.06.003>>.

LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. **Nature**, 2015. v. 521, n. 7553, p. 436–444.

LEE, Shannon; RAUCH, J.; KOLCH, W. Targeting MAPK signaling in cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. v. 21, n. 3, p. 1–29.

LIN, L. *et al.* A Deep Structured Model with Radius–Margin Bound for 3D Human Activity Recognition. **International Journal of Computer Vision**, 2016. v. 118, n. 2,

p. 256–273.

LITJENS, G. *et al.* A survey on deep learning in medical image analysis. **Medical Image Analysis**, 2017. v. 42, n. December 2012, p. 60–88.

LIU, R. *et al.* Re-evaluating the ABCD criteria using a consecutive series of melanomas. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020. v. 83, n. 4, p. 1161–1163.

LUCIUS, M. *et al.* Deep neural frameworks improve the accuracy of general practitioners in the classification of pigmented skin lesions. **medRxiv**, 2020.

M.N. MANAHAN; H.P. SOYER, L.J. LOESCHER; C. HORSHAM, D. VAGENAS,;D.C. WHITEMAN, C. M. O. M. J. A pilot trial of mobile, patient-performed teledermoscopy. **British Journal of Dermatology and**, 2014. Disponível em: <<http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>>.

MARCHETTI, M. A. *et al.* Computer Algorithms Show Potential for Improving Dermatologists' Accuracy to Diagnose Cutaneous Melanoma; Results of ISIC 2017. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.016>>.

MÁRIO, S. *et al.* **Demografia Médica no Brasil 2020**. São Paulo: [s.n.], 2020.

MARON, R. C. *et al.* Systematic outperformance of 112 dermatologists in multiclass skin cancer image classification by convolutional neural networks. **European Journal of Cancer**, 2019. v. 119, p. 57–65.

MATSUO, H. *et al.* Diagnostic accuracy of deep-learning with anomaly detection for a small amount of imbalanced data: discriminating malignant parotid tumors in MRI. **Scientific Reports**, 2020. v. 10, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76389-4>>.

MENEGOLA, A. *et al.* Knowledge Transfer for Melanoma Screening with Deep Learning RECOD Lab , IC , University of Campinas (Unicamp), Brazil School of Medicine , Federal University of Minas Gerais (UFMG), Brazil. **2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017)**, 2017. p. 297–300.

MICHELE, A.; COLIN, V.; SANTIKA, D. D. MobileNet Convolutional Neural Networks

and Support Vector Machines for Palmprint Recognition. **Procedia Computer Science**, 2019. v. 157, p. 110–117. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.procs.2019.08.147>>.

MILLER, J.; JEFFREY, M. **Principles of Dermatology**. 6th Editio ed. [S.l.]: Elsevier Inc, 2019.

MISHRA, D. *et al.* **Intelligent and Cloud Computing**. Robert J. ed. Singapore: Springer Nature, 2019. V. 2.

MOLDWIN, T.; SEGEV, I. Perceptron Learning and Classification in a Modeled Cortical Pyramidal Cell. **Frontiers in Computational Neuroscience**, 2020. v. 14, n. April, p. 1–13.

MUEHLEMATTER, U. J.; DANIORE, P.; VOKINGER, K. N. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015–20): a comparative analysis. **The Lancet Digital Health**, 2021. v. 7500, n. 20, p. 1–9. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30292-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30292-2)>.

MUNIR, K. *et al.* Cancer diagnosis using deep learning: A bibliographic review. **Cancers**, 2019. v. 11, n. 9, p. 1–36.

MURPHREE, D. H. *et al.* Deep Learning for Dermatologists: Part I Fundamental Concepts. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.056>>.

NICE. Suspected cancer: recognition and referral NICE guideline (ng12). **National Institute of Health and Clinical Excellence Guidelines**, 2011. n. July 2017. Disponível em: <nice.org.uk/guidance/ng12>.

OJEDA, R. M.; GRAELLS, J. ACTAS Dermo-Sifiliográficas Effectiveness of Primary Care Physicians and Dermatologists in the Diagnosis of Skin Cancer : a Comparative Study in the Same Geographic Area. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, 2011. v. 102, n. 1, p. 48–52. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1578-2190\(11\)70752-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1578-2190(11)70752-1)>.

OKUR, E.; TURKAN, M. A survey on automated melanoma detection. **Engineering Applications of Artificial Intelligence**, 2018. v. 73, n. April, p. 50–67. Disponível

em: <<https://doi.org/10.1016/j.engappai.2018.04.028>>.

OMARA, S. *et al.* Identification of Incidental Skin Cancers Among Adults Referred to Dermatologists for Suspicious Skin Lesions. **JAMA network open**, 2020. v. 3, n. 12, p. e2030107.

OUYANG, W. *et al.* DeepID-Net: Object Detection with Deformable Part Based Convolutional Neural Networks. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, 2017. v. 39, n. 7, p. 1320–1334.

PARK, K. *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor-(VEGFR-1) signaling enhances angiogenesis in a surgical sponge model. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 2016. v. 78, p. 140–149. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.005>>.

PATEL, G. *et al.* Detection of Melanoma Skin Cancer with Deep Neural Networks. 2019. v. 4, n. 4, p. 1–4.

PLÜDDEMANN, A. *et al.* Dermoscopy for the diagnosis of melanoma: Primary care diagnostic technology update. **British Journal of General Practice**, 2011. v. 61, n. 587, p. 416–417.

PRAMOD R., A.; V, V. Recognition of human emotion with spectral features using multi layer-perceptron. **International Journal of Knowledge-based and Intelligent Engineering Systems**, 2020. v. 24, n. 3, p. 227–233.

PUIG-ARNAVAT, M.; BRUNO, J. C. Artificial Neural Networks for Thermochemical Conversion of Biomass. **Recent Advances in Thermochemical Conversion of Biomass**, 2015. p. 133–156.

PURI, P. *et al.* Deep learning for dermatologists: Part II. Current applications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020. p. 1–9. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.053>>.

RAJOURB, B. **Supervised and unsupervised learning**. [S.l.]: Elsevier Inc., 2020.

RAT, C. *et al.* Use of smartphones for early detection of melanoma: Systematic review. **Journal of Medical Internet Research**, 2018. v. 20, n. 4.

REBECCA, V. W.; SOMASUNDARAM, R.; HERLYN, M. Pre-clinical modeling of cutaneous melanoma. **Nature Communications**, 2020. v. 11, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15546-9>>.

REITER, O. *et al.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019. v. 80, n. 5, p. 1380–1388. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.026>>.

RESHMA, M.; PRIESTLY SHAN, B. A clinical decision support system for micro panoramic melanoma detection and grading using soft computing technique. **Measurement: Journal of the International Measurement Confederation**, 2020. v. 163, p. 108024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.108024>>.

ROFFMAN, D. *et al.* Predicting non-melanoma skin cancer via a multi-parameterized artificial neural network. **Scientific Reports**, 2018. v. 8, n. 1, p. 1–7. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19907-9>>.

SARVAMANGALA, D. R.; KULKARNI, R. V. Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey. **Evolutionary Intelligence**, 2021. n. 0123456789. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12065-020-00540-3>>.

SCHMITZ, L.; KANITAKIS, J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2019. v. 33, n. S8, p. 11–15.

SCOLYER, R. A. *et al.* Improving diagnostic accuracy for suspicious melanocytic skin lesions: New Australian melanoma clinical practice guidelines stress the importance of clinician/pathologist communication. **Australian journal of general practice**, 2019. v. 48, n. 6, p. 357–362.

_____ *et al.* Melanoma pathology reporting and staging. **Modern Pathology**, 2020. v. 33, p. 15–24. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41379-019-0402-x>>.

SENGUPTA, S. *et al.* A review of deep learning with special emphasis on architectures, applications and recent trends. **arXiv**, 2019. v. XX, n. March.

SHAMSHIRBAND, S. *et al.* A review on deep learning approaches in healthcare systems: Taxonomies, challenges, and open issues. **Journal of Biomedical Informatics**, 2020. p. 103627. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103627>>.

SHARMA, N.; SHARMA, R.; JINDAL, N. Machine Learning and Deep Learning Applications-A Vision. **Global Transitions Proceedings**, 2021. p. 0–8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.gltp.2021.01.004>>.

SHENG, Y. *et al.* Predicting the Risk of Melanoma Metastasis Using an Immune Risk Score in the Melanoma Cohort. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, 2020. v. 8, n. March, p. 1–8.

SHIN, H. C. *et al.* Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, 2016. v. 35, n. 5, p. 1285–1298.

SHORTEN, C.; KHOSHGOFTAAR, T. M. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning. **Journal of Big Data**, 2019. v. 6, n. 1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40537-019-0197-0>>.

SHRESTHA, A.; MAHMOOD, A. Review of deep learning algorithms and architectures. **IEEE Access**, 2019. v. 7, n. c, p. 53040–53065.

SI, L. *et al.* A Deep Convolutional Neural Network Model for Intelligent Discrimination between Coal and Rocks in Coal Mining Face. **Mathematical Problems in Engineering**, 2020. v. 2020.

SOUZA, R. J. S. A. P. DE *et al.* Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2009. v. 84, n. 3, p. 237–243.

SWETTER, S. M. *et al.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019. v. 80, n. 1, p. 208–250. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>>.

SWOPE, V. B.; ABDEL-MALEK, Z. A. Significance of the melanocortin 1 and endothelin B receptors in melanocyte homeostasis and prevention of sun-induced

genotoxicity. **Frontiers in Genetics**, 2016. v. 7, n. AUG, p. 1–11.

SZEGEDY, C. *et al.* Inception-v4, Inception-ResNet and the Impact of Residual Connections on Learning. **Computer Vision and Pattern Recognition**, 2016.

TAGHANAKI, S. A. *et al.* Deep semantic segmentation of natural and medical images: A review. **arXiv**, 2019.

TAJBAKHSH, N. *et al.* Convolutional Neural Networks for Medical Image Analysis: Full Training or Fine Tuning? **IEEE Transactions on Medical Imaging**, 2016. v. 35, n. 5, p. 1299–1312.

TAS, B. Faster Evaluation of ABCD Rule and Total Dermoscopic Score for Nevomelanocytic Lesions: Dermoscopic Score Scale. **Journal of Skin and Stem Cell**, 2020. v. 6, n. 2.

TATBUL, N. *et al.* Precision and recall for time series. **Advances in Neural Information Processing Systems**, 2018. v. 2018-December, n. NeurIPS, p. 1920–1930.

THAO, L. T.; QUANG, N. H. Automatic skin lesion analysis towards melanoma detection. **Proceedings - 2017 21st Asia Pacific Symposium on Intelligent and Evolutionary Systems, IES 2017**, 2017. v. 2017-Janua, n. 2014, p. 106–111.

TSCHANDL, P. *et al.* Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. **The Lancet Oncology**, 2019. v. 20, n. 7, p. 938–947.

_____; ROSENDAHL, C.; KITTLER, H. Data descriptor: The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermatoscopic images of common pigmented skin lesions. **Scientific Data**, 2018. v. 5, p. 1–9.

ULRIKE LEITER, T. E. Epidemiology of Skin Cancer. 2014.

VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, A. F. **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. Mc Graw-Hi ed. [S.l.]: [s.n.], 2016.

VINICIUS, A. Redes Neurais Artificiais. Perceptron. 2021. Disponível em: <<https://medium.com/@avinicius.adorno/redes-neurais-artificiais-418a34ea1a39>>.

Acesso em: 28 jan. 2021.

VOULODIMOS, A. *et al.* Deep Learning for Computer Vision: A Brief Review. **Computational Intelligence and Neuroscience**, 2018. v. 2018.

WANG, H. H. *et al.* Assessment of Deep Learning Using Nonimaging Information and Sequential Medical Records to Develop a Prediction Model for Nonmelanoma Skin Cancer. **JAMA Dermatology**, 2019. v. 155, n. 11, p. 1277–1283.

WANG, Wei *et al.* A New Image Classification Approach via Improved MobileNet Models with Local Receptive Field Expansion in Shallow Layers. **Computational Intelligence and Neuroscience**, 2020. v. 2020.

WIBOWO, A.; HARTANTO, C. A.; WIRAWAN, P. W. Android skin cancer detection and classification based on mobilenet v2 model. **International Journal of Advances in Intelligent Informatics**, 2020. v. 6, n. 2, p. 135–148.

ZÉBOULON, P.; DEBELLEMANIÈRE, G.; GATINEL, D. Unsupervised learning for large-scale corneal topography clustering. **Scientific Reports**, 2020. v. 10, n. 1, p. 1–8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73902-7>>.