



# GIGASISTÊMICA

**Identificação automática de doenças  
sistêmicas em exames de imagem  
odontológicos**



## RESUMO

Dada a crescente disponibilidade de informações médicas digitais na forma de registros eletrônicos de saúde assim como o rápido desenvolvimento de métodos analíticos de grandes bases de dados (*big data*), o uso de algoritmos de aprendizado de máquinas (*machine learning*) se apresenta como uma ferramenta que pode auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisões em situações clínicas complexas. Da mesma forma, o uso destas ferramentas poderá, em um futuro próximo, prever doenças sistêmicas crônicas, pela identificação automatizada de padrões não perceptíveis ao olho humano. Para investigar essa possibilidade foi constituído um projeto em uma parceria da Universidade de Brasília, área de Odontologia, área de Computação e área de Processamento de Imagens com a Redecomep GigaCandanga, que se constitui em uma rede metropolitana de educação e pesquisa. A equipe do projeto consta com especialistas nas diversas áreas de conhecimento envolvidas, assim como com a infraestrutura básica necessária para a implementação do projeto.

Este projeto possui como objetivo geral o desenvolvimento de algoritmos de aprendizado de máquinas, incluindo redes neurais convolucionais (RNC), com a finalidade de estabelecer o diagnóstico precoce de doenças sistêmicas crônicas que apresentam grande prevalência e alta morbidade, ou prever o aparecimento destas doenças, a partir de imagens odontológicas. Para tal finalidade, imagens de radiografias panorâmicas odontológicas (RP) e de tomografias computadorizadas de feixe cônico (TCFC) serão utilizadas como dados de entrada destes algoritmos para diagnosticar precocemente ou ainda prever doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e osteoporose. A coleta das imagens será inicialmente retrospectiva, em bancos de dados existentes no Hospital Universitário de Brasília (HUB), Brasil, entre janeiro de 2010 e julho de 2021. A partir desta data, serão coletadas prospectivamente, numa amostra de conveniência, dos pacientes que procuram atendimento no HUB. Para ser incluído no estudo, exames de RP e TCFC devem ter sido realizados de acordo com critérios técnicos de qualidade e tanto o osso trabecular como o córtex mandibular precisarão ser completamente visíveis. A partir da consulta ao prontuário clínico, serão selecionados exames por imagem de pacientes com doenças cardiovasculares, diabetes e osteoporose. As imagens de calcificações vasculares serão resgatadas diretamente do banco de dados, visualizadas nas radiografias ou tomografias. Um grupo de imagens de pacientes, pareados por idade, sem estas doenças, constituirá um grupo controle. O aperfeiçoamento dos algoritmos desenvolvidos poderá servir também para a diferenciação entre osso normal e osso patológico e com isso, identificar outras alterações sistêmicas e ósseas, como a necrose óssea causada por medicações antirreabsortivas (MRONJ). Para cada grupo de doenças (cardiovasculares, diabetes e osteoporose), serão selecionadas cerca de 1000 imagens, sendo que 80% destas imagens serão utilizadas na fase de treinamento das redes neurais e os outros 20% serão divididos nas fases de validação e teste das redes neurais. As análises estatísticas serão realizadas usando a linguagem de programação R (R Core Team, Viena, Áustria). Um modelo de regressão logística multivariada será utilizado para avaliar a relação entre as variáveis estudadas e para calcular a probabilidade de ocorrência de doença cardiovascular, diabetes tipo 2 e osteoporose, para cada um dos grupos analisados.

**Palavras-chaves:** inteligência artificial; radiologia oral; doenças ósseas; plataforma adaptativa de aprendizagem. **Keywords:** artificial intelligence; oral and maxillofacial radiology; bone diseases; adaptive learning platform



## EDITAL FAPDF 03/2021

### DEMANDA INDUZIDA – FAIXA C

**Título do Projeto:** Algoritmos de aprendizado de máquinas para detecção e predição de doenças sistêmicas em imagens odontológicas.

**Instituição Executora:** Universidade de Brasília – UnB e Redecomep GigaCandanga

**Titulação, Produção Acadêmica e Científica do Coordenador(a):**

Graduação (1998), Mestrado e Doutorado (2004) em Engenharia Elétrica. O(A) Coordenador(a) é Pesquisador(a) PQ-2 CNPq, com experiência da área de processamento de imagens e processamento de sinais biomédicos. Publicou 42 artigos em revistas científicas internacionais (com corpo editorial) e 92 artigos em conferências internacionais. Além disso, ele(a) é editor(a) associado(a) de 3 revistas internacionais (IEEE Signal Processing Letters, Elsevier Signal Processing: Image Communication e Journal of Electronic Imaging) e membro de comitês técnicos de diversas conferências internacionais na área de processamento de sinais e multimídia (IEEE ICIP, ACM MMSys, IEEE QoMEX, etc.). Já orientou 39 alunos de graduação (9 projetos de final de curso e 30 projetos de iniciação científica) e 15 alunos de pós-graduação (6 alunos de doutorado e 9 alunos de mestrado). Finalmente, o(a) coordenador tem experiência na coordenação de projetos de pesquisa e de colaboração internacional.

### 1. Introdução e Motivação

Globalmente, o número de pessoas com diabetes mellitus quadruplicou nas últimas três décadas, sendo a diabetes mellitus a nona principal causa de morte. Atualmente, cerca de 1 em 11 adultos em todo o mundo tem diabetes mellitus, sendo que 90% destes têm diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A maioria dos pacientes com DM2 tem pelo menos uma complicação de saúde, sendo as complicações cardiovasculares a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes.<sup>1</sup> Prevê-se que a prevalência global de diabetes aumente dramaticamente nas próximas décadas à medida que a população cresce e envelhece, paralelamente ao aumento da carga de sobrepeso e obesidade, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. A doença cardiovascular representa a principal causa de morte e morbidade entre as pessoas com diabetes, especialmente naquelas com diabetes mellitus tipo 2. Adultos com diabetes apresentam risco cardiovascular 2 a 4 vezes maior em comparação com adultos sem diabetes, sendo que a maior ocorrência de calcificações vasculares nos pacientes diabéticos também se constitui em fator de risco para as cardiopatias.<sup>2</sup> Diante deste quadro, a detecção automatizada de ateromas pode ser

impactante tanto para pacientes com doenças cardiovasculares, como pacientes diabéticos. A detecção de ateroma em radiografias panorâmicas aponta que as pessoas com diabetes tipo 2, independentemente da modalidade de tratamento, têm altas taxas de ateromas, conforme visualizado em suas radiografias panorâmicas.<sup>3,4</sup> Mais recentemente, uma pesquisa apontou, pela primeira vez, que o uso de radiografias panorâmicas clínicas para uma análise secundária da doença, com foco na identificação de áreas na região maxilo-facial podem ser utilizados na detecção de diabetes. Mais especificamente, este estudo detectou categorias estatisticamente significativas de pixels que podem ser utilizadas para demarcar pontos anatômicos específicos e relevantes para identificação de pacientes diabéticos.<sup>5</sup>

Um outro grave problema de saúde pública é a osteoporose. Trata-se de uma doença que diminui a resistência óssea, predispondo o indivíduo a um maior risco de fratura por trauma mínimo. Por ser assintomática, a osteoporose é considerada uma doença silenciosa que é frequentemente detectada apenas quando ocorre uma fratura. Além disso, a fratura é um dos principais fatores de impacto socioeconômicos da doença, levando muitas vezes a incapacitação do indivíduo e exigindo internações hospitalares dispendiosas. Com o envelhecimento da população mundial, a prevalência e o conseqüente impacto das doenças na população vêm sofrendo um aumento significativo em todo o mundo, incluindo o Brasil.<sup>6,7</sup> Diante deste quadro, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de diagnosticar a osteoporose mais precocemente. Em particular, um estudo encontrou uma alta concordância entre a análise da integridade da cortical mandibular avaliada por radiologistas experientes e maxilo-faciais e a análise de panorâmicas odontológicas (RP) efetuada por algoritmos de aprendizado de máquina. No entanto, neste estudo a avaliação da osteoporose foi baseada apenas na análise radiográfica panorâmica utilizando métodos visuais ou computadorizados, sem que fosse feita uma comparação com os resultados obtidos com exames de densitometria óssea, que são considerados o padrão ouro para este tipo de diagnóstico.<sup>8</sup> Outros estudos buscaram identificar padrões em imagens odontológicas para rastreamento da osteoporose, com a avaliação do padrão trabecular e cortical da mandíbula.<sup>9,10</sup> A maior parte destes estudos utiliza radiografias panorâmicas e não tomografias e não relacionaram os achados com a consequência principal da doença, que é a fratura por trauma mínima. Ou seja, além do diagnóstico de osteoporose, o risco de fraturas por trauma mínimo (fraturas por osteoporose) é considerado uma medida clínica mais importante, uma vez que muitos indivíduos idosos que apresentam essa fratura possuem resultado densitométrico normal.<sup>11</sup> Assim, algumas alterações ósseas microestruturais podem ser usadas para avaliar o risco

de fratura, com contribuição das informações de modelos preditivos como a ferramenta FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*).<sup>12</sup>

Em relação a utilização de técnicas de aprendizado de máquina para diagnóstico de outras doenças sistêmicas e ósseas, estudos preliminares demonstraram o grande potencial para aplicações na prática clínica.<sup>13-16</sup> Embora os resultados possam ser considerados promissores em especial no caso de medicações antirreabsortivas (MRONJ), outros estudos devem ser conduzidos de forma a verificar se é possível utilizar arquiteturas de aprendizado de máquina para detectar mudanças dento-ósseas em estágio inicial, ou seja, quando estas mudanças ainda são imperceptíveis ao olho humano.<sup>17</sup> Neste caso, o desafio do projeto de sistemas de diagnóstico baseados em arquiteturas de aprendizado profundo (do inglês *deep learning* – DL) é a diferenciação entre ossos com patologias e ossos sem patologias, o que permite a identificação precoce de diversos tipos de doenças sistêmicas cujos efeitos podem ser percebidos no complexo maxilo-facial. Para isto, é necessário utilizar bancos de dados (e imagens) com uma grande quantidade de amostras e com grande diversidade de conteúdos e patologias, de forma a permitir que doenças crônicas, prevalentes ou não, possam ser identificadas utilizando apenas imagens odontológicas. Vale salientar que se busca não somente o rastreamento destas doenças em imagens odontológicas, mas a ampliação do papel do cirurgião-dentista como agente identificador destas doenças de alto impacto em saúde pública e o consequente desenvolvimento de modelos preditivos que possam auxiliar no planejamento estratégico na área de saúde pública.

O presente projeto de pesquisa tem como objetivo geral verificar a utilidade de diferentes métodos de aprendizagem de máquina (incluindo, mas não se limitando a, métodos de aprendizagem profunda) para fins de diagnóstico precoce e predição de doenças sistêmicas. Para isso, utilizaremos algoritmos de reconhecimento de padrões de imagens baseados em arquiteturas de aprendizado de máquina e imagens de radiografias panorâmicas odontológicas e tomografias computadorizadas de feixe cônico. O desenvolvimento destes algoritmos poderá servir de base para a identificação de outros tipos de doenças ósseas, uma vez que será possível diferenciar os aspectos ósseos trabeculares normais de várias patologias.

## **2. Sistemas de Diagnóstico Baseados em Algoritmos de Aprendizado**

A inteligência artificial (IA) pode ser definida como a capacidade de sistemas computacionais simular comportamentos inteligentes, realizando tarefas tradicionalmente feitas por humanos, especialmente o reconhecimento de padrões e a representação de informações. A aprendizagem de máquinas é um subconjunto da IA, no qual os algoritmos são treinados para realizar tarefas,

aprendendo padrões a partir de dados, sem a utilização de uma programação explícita.<sup>18,19</sup> Por sua vez, a aprendizagem profunda é um método de aprendizagem de máquinas no qual muitas camadas são construídas sobre camadas de unidades de processamento simples (denominadas neurônios), que por sua vez são interconectadas por meio de várias conexões ponderadas diferencialmente gerando representações hierárquicas de alto nível com entradas de processamento sequenciais.<sup>20,21</sup> Embora as redes neurais artificiais tenham sido introduzidas na década de 50, inicialmente os algoritmos eram extremamente limitados em termos da sua capacidade de resolver problemas, principalmente devido a problemas de sobreajuste, à falta de poder computacional e, principalmente, à quantidade de dados insuficiente para o processo de treinamento.<sup>22,23</sup> Os recentes avanços na área de computação permitiram um aumento do poder computacional, com uma maior disponibilidade de armazenamento, uma maior quantidade de dados e, especialmente, com a introdução de técnicas de aprendizagem profunda poderosas. Desta forma, atualmente computadores comuns são capazes de executar um número de tarefas que historicamente não era possível.<sup>24</sup>

Atualmente, existem vários tipos de redes neurais profundas, como por exemplo as Redes Neurais Recorrentes (RNRs) e as Redes Neurais Convolucionais (RNCs). As RNRs lidam com dados de entrada sequenciais e são comumente utilizadas para tarefas de fala e linguagem. As RNCs são mais utilizadas para reconhecimento de padrões.<sup>25</sup> Ao imitar os padrões de conectividade dos neurônios no córtex visual animal, a arquitetura básica de uma RNC profunda consiste em uma ou mais camadas convolucionais, uma camada de agrupamento e uma camada totalmente conectada.<sup>22</sup> Cada camada conecta os neurônios com as camadas consecutivas e cada conexão apresenta seus próprios pesos. Quando os dados de treinamento são inseridos na camada de entrada, o processo de aprendizagem é iniciado. Os dados são passados para os neurônios na próxima camada até que eles atinjam a saída em um processo chamado de propagação direta. A saída gerada é comparada com a informação fornecida e é gerado um erro que mede a imprecisão da previsão. O erro é propagado de volta através da rede neural, e os pesos das conexões entre os neurônios são ajustados para diminuir esse erro. Após o processo de aprendizagem, a RNC é apresentada com pesos otimizados para uso no conjunto de teste que não foi visto pela rede neural.<sup>17,26</sup> Padrões não-lineares mais complexos nos dados podem ser explorados por algoritmos de aprendizagem profunda que utilizam um número maior de camadas.<sup>19</sup>

Nos últimos anos, houve uma grande popularização do uso de técnicas de aprendizado de máquina nas mais diversas aplicações. As redes profundas têm sido bastante utilizadas no reconhecimento ou na categorização de imagens, no reconhecimento de fala e no processamento

de linguagem natural.<sup>27</sup> Em particular, na área de saúde, onde há uma grande variedade de formas de representação da informação acerca dos pacientes (imagens, sinais e informações clínicas), o uso de técnicas de aprendizado de máquina tem obtido relativo sucesso.<sup>28-32</sup> E, com a crescente disponibilidade de informações médicas digitais na forma de registros eletrônicos de saúde, algoritmos de aprendizado de máquinas têm sido utilizados para auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisões em situações clínicas complexas. Por exemplo, redes neurais convolucionais de aprendizado profundo têm sido utilizadas em diversas aplicações da área de saúde, incluindo a análise de sinais (1-D) biomédicos<sup>33</sup>, a predição de eventos como convulsões<sup>34</sup> e ataques cardíacos<sup>35</sup>, o diagnóstico<sup>36</sup>, o suporte de decisões clínicas<sup>37</sup>, e a análise da eficácia de drogas farmacêuticas.<sup>38</sup> Especificamente na área de odontologia, principalmente na análise de imagens radiográficas<sup>39,40</sup>, as redes neurais têm sido utilizadas para classificar e segmentar dentes em imagens 2D e 3D<sup>41,42</sup>, detectar fraturas verticais da raiz<sup>43</sup>; diagnosticar cáries dentárias<sup>44-46</sup>, diferenciar cistos e tumores da mandíbula<sup>14,15</sup>, detectar osteoporose em radiografias panorâmicas,<sup>18, 22, 23</sup> prever dentes periodontalmente comprometidos<sup>47</sup>, e prever a osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação (MRONJ).<sup>16,17</sup>

Entre as diversas possibilidades supracitadas de utilização de redes neurais convolucionais, a identificação de doenças sistêmicas a partir da análise automatizada em imagens odontológicas permite o encaminhamento precoce para tratamento médico de pacientes não diagnosticados e que, frequentemente, buscam assistência odontológica. Um dos exemplos possíveis, com resultados preliminares e promissores, consiste na identificação de calcificações vasculares em radiografias odontológicas, como a radiografia panorâmica.<sup>48</sup> Em muitas situações, estas calcificações que acontecem fora da área do complexo maxilomandibular, acabam não sendo identificadas, até mesmo por especialistas em radiologia. Vale salientar que este achado pode ser encontrado tanto em imagens bidimensionais, principalmente radiografias panorâmicas, como em imagens tridimensionais como a tomografia computadorizada de feixe cônico. Trata-se de um marcador importante de doenças cardiovasculares e de diabetes tipo 2.<sup>49,50</sup> Uma vez que estas doenças levam a uma grande taxa de mortalidade e incapacidade da população, o que produz grandes impactos sócio-econômicos<sup>51</sup>, o desenvolvimento de sistemas para auxílio do seu diagnóstico é de extrema importância para a saúde pública.

Acredita-se que a melhoria das técnicas de aprendizado profundo poderá permitir o acesso da população a serviços de saúde, uma vez que estas técnicas possibilitam o desenvolvimento de ferramentas que auxiliam no diagnóstico de doenças, na definição da morbidade e na avaliação do risco de mortalidade dos pacientes, na predição de doenças e seus prognósticos e, finalmente, no

estabelecimento de políticas públicas e planejamento em saúde.<sup>52</sup> Os algoritmos de aprendizado profundo já são responsáveis pela modificação de diversos paradigmas utilizados na abordagem de diversas doenças, incluindo a detecção de infartos ou hemorragias, a classificação das doenças cardiovasculares, a detecção de oclusão de grandes vasos, a predição de novas ocorrências médicas e o prognóstico médico dos pacientes.<sup>53</sup> No contexto da prática de saúde, um dos usos mais promissores de ferramentas de aprendizado profundo é na aquisição e análise de exames radiológicos, bidimensionais e tridimensionais.<sup>54</sup> Por exemplo, no enfrentamento da COVID-19, foram propostos processos automatizados para escaneamento dos pacientes utilizando redes de aprendizado profundo, o que permitiu remodelar o fluxo de trabalho com um mínimo de contato com os pacientes e, portanto, um menor risco de contaminação dos técnicos de radiologia. Além disso, estes algoritmos têm o potencial de melhorar a eficiência do trabalho ao delinear com precisão os achados (neste caso, infecções) em imagens de radiografias de tórax e de tomografia computadorizada, facilitando a quantificação e, subsequentemente, ajudando os radiologistas a tomar decisões clínicas. Com isso, essas novas tecnologias possibilitam melhorias no diagnóstico, rastreamento e prognóstico desta doença pandêmica.<sup>55</sup>

### 3. Objetivos e Metodologia Proposta

O projeto tem o objetivo geral projetar um sistema de diagnóstico e predição de doenças sistêmicas baseado em imagens de radiografia odontológicas. Os objetivos específicos do projeto são:

1. A identificação de calcificações vasculares e predição de diabetes e correlação com doenças cardiovasculares, em relação à morbidade, infarto e mortalidade;
2. O rastreamento de indivíduos com osteoporose, baixa densidade mineral óssea e predição do risco de fratura;
3. Diferenciação entre osso normal e patológico e identificação de outras doenças.

Este estudo será submetido ao Comitê de Ética da Universidade de Brasília, obedecendo a Declaração de Helsinki. Em seguida, detalhamos as etapas da metodologia proposta.

No que diz respeito à metodologia, os algoritmos serão desenvolvidos com o objetivo de auxiliar no rastreamento de doenças sistêmicas de alta prevalência na população e de alto impacto na saúde pública, em termos de morbi-mortalidade e custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Inicialmente, serão identificadas por meio de imagens odontológicas:

- Calcificações vasculares (marcadores de doença cardiovascular), que por sua vez representam a principal causa de morbidade e mortalidade entre pessoas com diabetes, especialmente diabetes mellitus tipo 2.
- Alterações relacionadas à osteoporose.

Espera-se que o desenvolvimento e aprimoramento destes algoritmos possibilite um terceiro objetivo: a identificação de outras doenças sistêmicas e ósseas, com a diferenciação entre o osso normal e o osso patológico. A seguir, são especificadas as metodologias que serão utilizadas para atingir cada um dos objetos específicos do projeto.

### **3.1 Identificação de Calcificações Vasculares e Predição de Doenças Cardiovasculares e Diabetes**

O primeiro objetivo específico deste projeto será desenvolver, validar e testar um algoritmo de aprendizagem profunda para detectar calcificações vasculares em RPs e TCFCs e desenvolver um modelo preditivo de doenças cardiovasculares e diabetes com a combinação de parâmetros e fatores de riscos clínicos. Para projetar este algoritmo, utilizaremos apenas exames de pacientes acima de 40 anos de idades, sem distinção de raça e gênero. Como critérios de exclusão, não serão avaliados exames de pacientes com prontuário médico incompleto ou com imagens de qualidade insuficiente ou imagens nas quais a região cervical não está completamente representada. Inicialmente, três radiologistas irão identificar a presença ou ausência de calcificações nas imagens. Cerca de 1.000 exames por imagens (500 radiografias panorâmicas e 500 TCFCs) serão utilizadas para as fases de treinamento (80% das imagens), validação (10%) e teste (10%). A acurácia das medidas (acurácia da classificação, área abaixo da curva, F1-Score, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativos) serão utilizadas para avaliar o desempenho da rede.

### **3.2 Identificação de Osteoporose e Modelo preditivo de Fraturas por Trauma mínimo**

O algoritmo de identificação da osteoporose utilizará as características corticais e trabeculares das imagens de RPs e TCFCs para determinar o risco de fraturas por osteoporose (fraturas por trauma mínimo), independentemente da probabilidade de FRAX. Também será avaliado o desempenho do algoritmo em combinação com as informações obtidas no questionário. Utilizando um banco de dados de prontuários da Universidade de Brasília, serão selecionadas RPs e TCFCs de pacientes com alto e baixo risco de fraturas, considerando as informações do FRAX. Os processos de treinamento e validação utilizarão um total de 500 radiografias (RPs) e 500 TCFCs de pacientes classificados como de alto risco de fraturas por fragilidade, com base nas informações do FRAX, e em 1.000 imagens de pacientes classificados como de baixo risco para essas fraturas mínimas de trauma. Outras 60 imagens de pacientes idosos e mulheres na pós-menopausa serão utilizadas para avaliar o desempenho da rede neural treinada. Imagens de pacientes com outras doenças ósseas metabólicas, exceto a osteoporose, serão excluídas.

### **3.3 Identificação de Outras Doenças Sistêmicas e Ósseas e Diferenciação entre Osso Normal e Patológico**

O terceiro objetivo específico, estabelecido com o aprimoramento dos algoritmos ao longo do projeto, é a diferenciação entre um osso normal e um osso patológico. Isso permitirá a identificação de doenças sistêmicas e ósseas adicionais. Um exemplo de aplicação deste algoritmo é a predição de MRONJ através da identificação de características trabeculares extraídas de imagens odontológicas, independentemente de outras variáveis de risco clínico. Para projetar este algoritmo, utilizaremos imagens de três grupos diferentes de pacientes. As imagens serão coletadas a partir das bases de dados da Universidade de Brasília. No total, utilizaremos 1.000 imagens de pacientes previamente tratados com medicamentos antirreabsortivos, incluindo bisfosfonatos e denosumab, das quais 100 imagens de pacientes com MRONJ e um grupo controle com imagens de 100 pacientes saudáveis, sem tratamento prévio com drogas antirreabsortivas. Imagens de pacientes com doenças ósseas metabólicas serão excluídas de todos os três bancos de dados selecionados. Inicialmente, 80% das imagens de cada grupo será usado para treinar a RNC. Além dos exames de imagem, os prontuários de todos os pacientes também serão analisados. Padrões de imagem reconhecidos também serão testados, combinados com outros dados clínicos, como idade, sexo, tipo de medicação antirreabsortiva, via de administração, duração da terapia e área da lesão. Um modelo de regressão logística multivariada será utilizado para avaliar a relação entre as variáveis estudadas e para calcular a probabilidade de ocorrência de MRONJ.

### **3.4 Garantias Éticas do Projeto**

Como detalhado anteriormente, neste projeto realizaremos um estudo retrospectivo de coleta de imagens, utilizando bancos de imagens radiográficas e tomográficas de pacientes atendidos na rede de saúde do Distrito Federal. Portanto, não haverá intervenção clínica nos pacientes e todos os exames serão analisados de forma sigilosa pelos examinadores, sem a divulgação da identificação dos pacientes. Para o braço prospectivo do projeto, os pacientes serão convidados a participar e assinarão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme legislação em vigor. Os pesquisadores envolvidos na pesquisa se comprometem a divulgar os resultados da pesquisa, bem como comunicar os pacientes de possíveis alterações que sejam encontradas no exame, garantindo o encaminhamento para atendimento destes pacientes, em caso de detecção de doenças sistêmicas, a partir das imagens odontológicas.

## 5. Resultados, Produtos e Impactos Esperados e sua Importância para o DF

O Governo do Distrito Federal (GDF) faz parte de uma rede brasileira de *idades inteligentes* globais. O projeto proposto neste documento está alinhado com as ações propostas pelo GDF em áreas consideradas relevantes para a população do Distrito Federal. Mais especificamente, trata-se de um projeto de inovação tecnológica, que visa contribuir para a melhoria dos serviços de saúde pública. A metodologia proposta atende ao conceito de cidades-inteligentes uma vez que tem o objetivo de promover uma melhoria da qualidade de vida e da saúde da população através da implementação de uma ferramenta de medicina diagnóstica. Sendo assim, o principal resultado esperado deste projeto será o desenvolvimento de um sistema automático de diagnóstico para doenças sistêmicas baseado em algoritmos de aprendizado de máquina que utiliza imagens odontológicas simples e baratas. Conforme discutido na descrição do projeto, sabe-se que muitas alterações importantes em imagens médicas (raios x, ressonância magnética, tomografia, etc.) são imperceptíveis ao olho humano, mas podem ser detectadas pelos métodos computacionais de inteligência artificial. Desta forma, o desenvolvimento desta ferramenta automática permite o diagnóstico e identificação precoce de diversas doenças sistêmicas, que são consideradas problemas de saúde pública de alto impacto socioeconômico e com alta taxa de morbimortalidade. O projeto também tem como objetivo esperado o desenvolvimento de uma plataforma para auxílio no rastreamento de indivíduos com doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e osteoporose. Espera-se também identificar várias alterações sistêmicas e ósseas, como a MRONJ, cistos e tumores, com a diferenciação entre osso normal e patológico.

O projeto envolve professores e pesquisadores de diversas áreas do conhecimento, principalmente da área tecnológica e de saúde. Alunos de graduação, estagiários, mestrandos e doutorandos, além de professores da Universidade de Brasília possibilitarão a formação de recursos humanos que poderão contribuir para um sistema de saúde cada vez mais personalizado e capaz, por meio de recursos tecnológicos avançados, responder de forma mais rápida e qualificada, às necessidades da população. Com uma abordagem e uma equipe multidisciplinar, o projeto trará contribuições científicas, pedagógicas, de inovação e também na formação de recursos humanos. Do ponto de vista *científico*, o projeto possui a perspectiva de publicação de artigos científicos em revistas científicas de alto impacto internacional,

sendo a inteligência artificial e o aprendizado de máquinas temas atuais e de máximo interesse dos principais periódicos internacionais nas diversas áreas do conhecimento. Do ponto de vista de *contribuição tecnológica, pedagógica e de inovação*, o projeto visa o desenvolvimento de uma plataforma para diagnóstico de doenças sistêmicas, que servirá para diversos profissionais de saúde. Especialmente, neste ponto assistencial, destaca-se o novo papel do dentista na detecção e monitoramento de doenças crônicas, como a diabetes. Por meio de radiografias panorâmicas é possível identificar pacientes que desconhecem serem portadores de diabetes. A identificação de calcificações vasculares e o consequente encaminhamento ao cardiologista pode mudar paradigmas de conduta clínica atuais.

## **6. Equipe Técnica, Atividades e Contrapartida Institucional**

A equipe técnica é formada por pesquisadores/professores especialistas que possuem atuação ativa e importante em diferentes programas de pós-graduação, com constante preocupação na divulgação das pesquisas mediante publicações em meios especializados. A equipe possui professores com experiência em orientação em projetos similares nos diferentes níveis graduação, mestrado e doutorado. Mais especificamente, a equipe multidisciplinar inclui pesquisadores, professores e discentes filiados à Faculdade de Saúde (FS), à Faculdade de Tecnologia (FT), ao Instituto de Ciências Exatas (IE) e à Associação GigaCandanga ([gigacandanga.net.br](http://gigacandanga.net.br)).

Os membros da equipe pertencentes à FT e do IE, possuem experiência em sistemas de processamento de sinais biomédicos. Desta forma, as suas atividades incluirão o desenvolvimento dos algoritmos computacionais de aprendizagem de máquina, modelagem matemática dos sinais e processos, especificação dos requerimentos dos sistemas computacionais, elaboração do software protótipo. Em termos de infraestrutura, os pesquisadores da FT e do IE têm a sua disposição dois laboratórios de pesquisa: O Grupo de Processamento Digital de Sinais (GPDS) e o Laboratório de Imagens, Sinais e Acústica (LISA). Os laboratórios possuem em diversas estações de trabalho (desktop PCs), com servidores para processamento de dados e ferramentas computacionais dedicadas, salas de pesquisadores e alunos e sala de reuniões. Em particular, tanto o GPDS e o LISA possuem servidores de alta capacidade de processamento e estações multimídia para armazenamento de

grandes volumes de dados. Ao todo, o valor estimado dos equipamentos nos dois laboratórios é de aproximadamente R\$ 200.000,00 de reais, o que atende os 10% exigidos no edital.

Os membros da equipe pertencentes a FS representam os especialistas em diagnóstico e identificação das patologias que serão estudadas dentro do projeto. Eles também serão responsáveis pela elaboração do banco de dados necessário para o processo de aprendizagem de máquina, com especificação dos recursos computacionais necessários para realizar a visualização e anotação das imagens e outros sinais biomédicos, supervisão e otimização do protótipo desenvolvido. Em termos de infraestrutura, a FS e o Hospital Universitário de Brasília possuem diversos equipamentos necessários para aquisição das imagens odontológicas, incluindo um tomógrafo e um equipamento para aquisição de radiografias extraorais, ambos digitais, avaliados em 235 mil dólares. Os detalhes técnicos dos equipamentos são: Tomógrafo - I-CAT NEXT GENERATION (Imaging Sciences International, Inc, Hatfield, PA, Estados Unidos da América), com os seguintes fatores de exposição: 120kVp, 36,12mA, campo de visão de 6” e tamanho de voxel de 0,25 x 0,25 x 0,25 mm, com escala de cinza de 14 bits. As radiografias panorâmicas da face serão realizadas com o aparelho Kodak 8000C (Carestream Health, Inc, 2010). Ambos equipamentos possuem programas de análises das imagens (Xoran 3.1.62 e Kodak Viewer) fornecidos pelos fabricantes. Estes equipamentos estão localizados e instalados (e em pleno funcionamento) nas dependências da Unidade de Saúde Bucal do HUB –EBSERH-UNB. Nesta Unidade de Saúde Bucal também são disponibilizados workstations, equipamentos de suporte administrativo e máquinas fotográficas. Naturalmente, os recursos utilizados no Centro de Radiologia Odontológica do HUB incorrem em custos de uso de espaço físico e mobiliário, uso de equipamento e processamento computacional, custos com energia elétrica, custos de limpeza e custos de manutenção de equipamentos, suporte técnico de manutenção e de TI. Considera-se o total desses custos em R\$20.000,00 por mês. Dessa forma, a contrapartida institucional corresponde a mais de 1,2 milhão de reais, o que atende e supera os 10% exigidos do total.

A Associação GigaCandanga é uma Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação, ICT, constituída na forma de associação civil sem fins de lucro, com a missão de promover o desenvolvimento tecnológico e disponibilizar soluções inovadoras voltadas para demandas sociais. A instituição mantém a rede acadêmica avançada que integra instituições de pesquisa

e de ensino superior na região do Distrito Federal e que faz parte da infraestrutura de Ciência e Tecnologia do Sistema RNP, Rede Nacional de Ensino e Pesquisa. Atualmente a rede possui mais de 550 km, alcançando todas as regiões administrativas do DF e conectando mais de 40 instituições, dentre elas, a Universidade de Brasília. Sua capacidade e infraestrutura tecnológica, aliada à conexão direta nas fibras ópticas, permitem a implantação de serviços e projetos tecnológicos que demandam compartilhamento remoto de armazenamento, processamento distribuído de alto desempenho, além de comunicação e compartilhamento de aplicações e serviços inovadores disponíveis aos participantes das redes acadêmicas avançadas, no país e no mundo. O projeto GigaSistêmica terá acesso a infraestrutura de interconexão e estrutura de Computação em Nuvem, construída pela GigaCandanga através do projeto GigaNuvem. Esta infraestrutura será utilizada na coleta, processamento e publicação dos relatórios gerados a partir dos modelos inteligentes treinados. Atualmente, o Projeto GigaNuvem é formado por 36 nós computacionais, interconectados em uma infraestrutura de rede Gigabit Ethernet, em uma sala refrigerada, com rede elétrica estabilizada por nobreak e garantida por sistema de gerador a diesel. Em um investimento de aproximadamente R\$ 920.000,00, conta com suporte de um técnico de infraestrutura e outro de nuvem, que requer um investimento mensal de aproximadamente 10 mil reais. Ao todo, a contra partida será de R\$ 1,04 milhão de reais, o que atende e supera os 10% exigidos no edital.

Em seguida, segue a listagem dos pesquisadores envolvidos no projeto, com a sua filiação, link para o CV Lattes e atividade a ser desenvolvida no projeto.

<b>Pesquisador</b>	<b>Link - Lattes</b>	<b>Atividade</b>
Faculdade de Saúde (FS) - UnB		
André Ferreira Leite	<a href="http://lattes.cnpq.br/7275660736054053">http://lattes.cnpq.br/7275660736054053</a>	Seleção das imagens radiográficas e tomográficas para elaboração dos bancos de dados, rótulo, segmentação e classificação das imagens, identificação e diagnóstico das doenças.
Carla Ruffeil Moreira Mesquita	<a href="http://lattes.cnpq.br/8970016213846409">http://lattes.cnpq.br/8970016213846409</a>	Seleção das imagens radiográficas e tomográficas para elaboração dos bancos de dados, rótulo, segmentação e classificação das imagens, identificação e diagnóstico das doenças.

Nilce Santos de Melo	<a href="http://lattes.cnpq.br/4611919012909264">http://lattes.cnpq.br/4611919012909264</a>	Seleção das imagens radiográficas e tomográficas para elaboração dos bancos de dados, rótulo, segmentação e classificação das imagens, identificação e diagnóstico das doenças.
Paulo Tadeu de Souza Figueiredo	<a href="http://lattes.cnpq.br/0886941225536719">http://lattes.cnpq.br/0886941225536719</a>	Seleção das imagens radiográficas e tomográficas para elaboração dos bancos de dados, rótulo, segmentação e classificação das imagens, identificação e diagnóstico das doenças.
Faculdade de Tecnologia (FT) e Instituto de Ciências Exatas (IE)		
Bruno Macchiavello Espinoza	<a href="http://lattes.cnpq.br/5850453918340560">http://lattes.cnpq.br/5850453918340560</a>	Desenvolvimento dos algoritmos computacionais de aprendizagem de máquina, modelagem matemática dos sinais e processos, especificação dos requerimentos dos sistemas computacionais, elaboração do software protótipo.
Mylene Christine Queiroz de Farias	<a href="http://lattes.cnpq.br/4465619366143200">http://lattes.cnpq.br/4465619366143200</a>	Desenvolvimento dos algoritmos computacionais de aprendizagem de máquina, modelagem matemática dos sinais e processos, especificação dos requerimentos dos sistemas computacionais, elaboração do software protótipo.
GigaCandanga		
Lucas Rodrigues Costa	<a href="http://lattes.cnpq.br/3133273170328412">http://lattes.cnpq.br/3133273170328412</a>	Definição de requisitos funcionais e não funcionais, arquitetura e modelos de dados para protótipo de software que viabilize a avaliação dos modelos em contexto real. Orientação de equipe de bolsistas na implementação e testes do software. Criação de procedimentos e requisitos de teste do protótipo.
Paulo Angelo Alves Resende	<a href="http://lattes.cnpq.br/651927234722003">http://lattes.cnpq.br/651927234722003</a>	Definição de requisitos funcionais e não funcionais,

		arquitetura e modelos de dados para protótipo de software que viabilize a avaliação dos modelos em contexto real. Orientação de equipe de bolsistas na implementação e testes do software. Criação de procedimentos e requisitos de teste do protótipo.
Marcos Fagundes Caetano	<a href="http://lattes.cnpq.br/4932411097202754eecno">http://lattes.cnpq.br/4932411097202754eecno</a>	Definição de requisitos funcionais e não funcionais, arquitetura e modelos de dados para protótipo de software que viabilize a avaliação dos modelos em contexto real. Orientação de equipe de bolsistas na implementação e testes do software. Criação de procedimentos e requisitos de teste do protótipo.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
2. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2\_suppl):25-32.
3. Friedlander AH, Garrett NR, Norman DC. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2002 Nov;133(11):1516-23.
4. Dolatabadi MA, Motamedi MH, Lassemi E, Talaeipour AR, Janbaz Y. Calcified carotid artery atheromas on panoramic radiographs of dental patients with diabetes. *J Calif Dent Assoc*. 2010 Mar; 38(3):187-92.
5. Pack GD, Craven M, Acharya A. A Secondary Analysis of Panoramic Radiographs Reveals Hotspots in the Maxillofacial Region Associated with Diabetes. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2020 May 30;2020:477-486.
6. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, Disher T, Lüdke A, Cameron C. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ*. 2019 Jul;22(7):638-644.
7. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):465-75.
8. Lee JS, Adhikari S, Liu L, Jeong HG, Kim H, Yoon SJ. Osteoporosis detection in panoramic radiographs using a deep convolutional neural network-based computer-assisted diagnosis system: a preliminary study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2018:20170344.
9. de Castro JGK, Carvalho BF, de Melo NS, de Souza Figueiredo PT, Moreira-Mesquita CR, de Faria Vasconcelos K, Jacobs R, Leite AF. A new cone-beam computed tomography-driven index for osteoporosis prediction. *Clin Oral Investig*. 2020 Sep;24(9):3193-3202.
10. Franciotti R, Moharrami M, Quaranta A, Bizzoca ME, Piattelli A, Aprile G, Perrotti V. Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021 Jun;32(6):1041-1052.

11. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018.
12. Singh A, Dutta MK, Jennane R, Lespessailles E. Classification of the trabecular bone structure of osteoporotic patients using machine vision. *Comput Biol Med.* 2017;91:148-158.
13. Poedjiastoeti W, Suebnukarn S. Application of Convolutional Neural Network in the Diagnosis of Jaw Tumors. *Healthc Inform Res.* 2018;24(3):236-241.
14. Lee JH, Kim DH, Jeong SN. Diagnosis of cystic lesions using panoramic and cone beam computed tomographic images based on deep learning neural network. *Oral Dis.* 2020 Jan;26(1):152-158.
15. Lee JH, Kim DH, Jeong SN. Diagnosis of cystic lesions using panoramic and cone beam computed tomographic images based on deep learning neural network. *Oral Dis.* 2020 Jan;26(1):152-158.
16. Wilkat M, Singh DD, Lutz I, Möllmann H, Gellrich NC, Rana M. Use and Evaluation of a Computer-Assisted Examination Method for the Diagnosis and Analysis of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2021 Mar;14(1):36-42.
17. Kim DW, Kim H, Nam W, Kim HJ, Cha IH. Machine learning to predict the occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental extraction: A preliminary report. *Bone.* 2018;116:207-214.
18. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. *RadioGraphics.* 2017;37(2):505-515.
19. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2(4):230-243.
20. Jones LD, Golan D, Hanna SA, Ramachandran M. Artificial intelligence, machine learning and the evolution of healthcare: A bright future or cause for concern? *Bone Joint Res.* 2018; 7(3): 223-225.
21. Mupparapu M, Wu CW, Chen YC. Artificial intelligence, machine learning, neural networks, and deep learning: Futuristic concepts for new dental diagnosis. *Quintessence Int.* 2018;49(9):687-688.

22. Lee JG, Jun S, Cho YW, Lee H, Kim GB, Seo JB, Kim N. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):570-584.
23. H. P. Gartner, “Top 10 strategic technology trends for 2014 [ol/eb],” 2014.
24. McBee MP, Awan OA, Colucci AT, Ghobadi CW, Kadom N, Kansagra AP, Tridandapani S, Auffermann WF. Deep Learning in Radiology. *Acad.Radiol.* 2018;25(11):1472-1480.
25. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Kiryu S, Abe O. Deep learning with convolutional neural network in radiology. *JpnJRadiol.* 2018;36(4):257-272.
26. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics.* 2017;37(7):21132131.
27. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-44.
28. A. S. Lundervold and A. Lundervold, “An overview of deep learning in medical imaging focusing on mri,” *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2018.
29. E.-J. Lee, Y.-H. Kim, N. Kim, and D.-W. Kang, “Deep into the brain: artificial intelligence in stroke imaging,” *Journal of stroke*, vol. 19, no. 3, p. 277, 2017.
30. J. H. Thrall, X. Li, Q. Li, C. Cruz, S. Do, K. Dreyer, and J. Brink, “Artificial intelligence and Machine learning in radiology: opportunities, challenges, pitfalls, and criteria for success,” *Journal of the American College of Radiology*, vol. 15, no. 3, pp. 504–508, 2018.
31. R. Yamashita, M. Nishio, R. K. G. Do, and K. Togashi, “Convolutional neural networks: an overview and application in radiology,” *Insights into imaging*, vol. 9, no. 4, p. 611, 2018.
32. D. S. Kermany, M. Goldbaum, W. Cai, C. C. Valentim, H. Liang, S. L. Baxter, A. McKeown, G. Yang, X. Wu, F. Yan et al., “Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning,” *Cell*, vol. 172, no. 5, pp. 1122–1131, 2018.
33. N. Ganapathy, R. Swaminathan, and T. Deserno, “Deep learning on 1-d biosignals: a taxonomy-based survey,” *Yearbook of medical informatics*, vol. 27, no. 1, pp. 98–109, 2018.
34. L. Kuhlmann, K. Lehnertz, M. P. Richardson, B. Schelter, and H. P. Zaveri, “Seizure prediction—ready for a new era,” *Nature Reviews Neurology*, p. 1, 2018.
35. J.-m. Kwon, Y. Lee, Y. Lee, S. Lee, and J. Park, “An algorithm based on deep learning for predicting in-hospital cardiac arrest,” *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, no. 13, p. e008678, 2018.
36. D. Kermany, M. Goldbaum, W. Cai, C. Valentim, H. Liang, S. Baxter, A. McKeown, G. Yang, X. Wu, F. Yan, J. Dong, M. Prasadha, J. Pei, M. Ting, J. Zhu, C. Li, S. Hewett, J.

- Dong, I. Ziyar, A. Shi, R. Zhang, L. Zheng, R. Hou, W. Shi, X. Fu, Y. Duan, V. Huu, C. Wen, E. Zhang, C. Zhang, O. Li, X. Wang, M. Singer, X. Sun, J. Xu, A. Tafreshi, M. Lewis, H. Xia, and K. Zhang, “Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning,” *Cell*, vol. 172, no. 5, pp. 1122–1131.e9, 2018.
37. J. L. Katzman, U. Shaham, A. Cloninger, J. Bates, T. Jiang, and Y. Kluger, “Deepsurv: personalized treatment recommender system using a cox proportional hazards deep neural network,” *BMC medical research methodology*, vol. 18, no. 1, p. 24, 2018.
38. J. Jiménez, M. Skalic, G. Martínez-Rosell, and G. De Fabritiis, “K deep: Protein–ligand absolute binding affinity prediction via 3d-convolutional neural networks,” *Journal of chemical information and modeling*, vol. 58, no. 2, pp. 287–296, 2018.
39. Heo MS, Kim JE, Hwang JJ, Han SS, Kim JS, Yi WJ, Park IW. Artificial intelligence in oral and maxillofacial radiology: what is currently possible? *Dentomaxillofac Radiol*. 2021 Mar 1; 50(3):20200375.
40. Leite AF, Vasconcelos KF, Willems H, Jacobs R. Radiomics and Machine Learning in Oral Healthcare. *Proteomics Clin Appl*. 2020 May;14(3):e1900040.
41. Leite AF, Gerven AV, Willems H, Beznik T, Lahoud P, Gaêta-Araujo H, Vranckx M, Jacobs R. Artificial intelligence-driven novel tool for tooth detection and segmentation on panoramic radiographs. *Clin Oral Investig*. 2021 Apr;25(4):2257-2267.
42. Lahoud P, EzEldeen M, Beznik T, Willems H, Leite A, Van Gerven A, Jacobs R. Artificial Intelligence for Fast and Accurate 3-Dimensional Tooth Segmentation on Cone-beam Computed Tomography. *J Endod*. 2021 May;47(5):827-835.
43. Johari M, Esmaili F, Andalib A, Garjani S, Saberhari H. Detection of vertical root fractures in intact and endodontically treated premolar teeth by designing a probabilistic neural network: an ex vivo study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017;46(2):20160107.
44. Lee JH, Kim DH, Jeong SN, Choi SH. Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Dent*. 2018;77:106-111.
45. Cantu AG, Gehrung S, Krois J, Chaurasia A, Rossi JG, Gaudin R, Elhennawy K, Schwendicke F. Detecting caries lesions of different radiographic extension on bitewings using deep learning. *J Dent*. 2020 Sep;100:103425.

46. Schwendicke F, Rossi JG, Göstemeyer G, Elhennawy K, Cantu AG, Gaudin R, Chaurasia A, Gehrung S, Krois J. Cost-effectiveness of Artificial Intelligence for Proximal Caries Detection. *J Dent Res*. 2021 Apr;100(4):369-376.
47. Lee JH, Kim DH, Jeong SN, Choi SH. Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Periodontal Implant Sci*. 2018;48(2):114-123.
48. Kats L, Vered M, Zlotogorski-Hurvitz A, Harpaz I. Atherosclerotic carotid plaque on panoramic radiographs: neural network detection. *Int J Comput Dent*. 2019;22(2):163-169. PMID: 31134222.
49. Gustafsson A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L, Levring Jäghagen E. Associations among Periodontitis, Calcified Carotid Artery Atheromas, and Risk of Myocardial Infarction. *J Dent Res*. 2020 Jan;99(1):60-68.
50. Schroder AGD, de Araujo CM, Guariza-Filho O, Flores-Mir C, de Luca Canto G, Porporatti AL. Diagnostic accuracy of panoramic radiography in the detection of calcified carotid artery atheroma: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019 May;23(5):2021-2040.
51. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des*. 2019;25(38):4063-4084.
52. Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. *Lancet*. 2020;395(10236):1579-1586.
53. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, Takhtawala RS, Filippi CG, Yu W, Chang PD. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(1):2-11.
54. Jha S, Topol EJ. Adapting to Artificial Intelligence: Radiologists and Pathologists as Information Specialists. *JAMA*. 2016;316(22):2353-2354.
55. Shi F, Wang J, Shi J, Wu Z, Wang Q, Tang Z, He K, Shi Y, Shen D. Review of Artificial Intelligence Techniques in Imaging Data Acquisition, Segmentation, and Diagnosis for COVID-19. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2021;14:4-15.