



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Edson Luiz Pontes Perger

**Aprendizado de Máquina Aplicado ao Diagnóstico por
Imagem para Aplicação em Prick Test**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Plana Simões

**Botucatu
2024**

Edson Luiz Pontes Perger

Aprendizado de Máquina Aplicado ao Diagnóstico por
Imagem para Aplicação em Prick Test

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Pesquisa e Desenvolvimento –
Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Plana Simões

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Perger, Edson Luiz Pontes.

Aprendizado de máquina aplicado ao diagnóstico por imagem para aplicação em Prick Test / Edson Luiz Pontes Perger. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Rafael Plana Simões

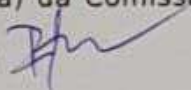
Capes: 10301038

1. Aprendizado profundo. 2. Diagnóstico por imagem.
3. Hipersensibilidade imediata. 4. Inteligência artificial.
5. Testes cutâneos.

Palavras-chave: Aprendizado profundo; Diagnóstico por imageamento; Hipersensibilidade mediada por IgE; Inteligência artificial; Testes cutâneos.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE EDSON LUIZ PONTES PERGER, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA), DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 24 dias do mês de maio do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de EDSON LUIZ PONTES PERGER, intitulada **APRENDIZADO DE MÁQUINA APLICADO AO DIAGNÓSTICO POR IMAGEM PARA APLICAÇÃO EM PRICK TEST**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. RAFAEL PLANA SIMÕES (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Bioprocessos e Biotecnologia / FCA/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM (Participação Presencial) do(a) Laboratório de Biotecnologia Aplicada - LBA / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ALLAN FELIPE FATTORI ALVES (Participação Presencial) do(a) Depto. de Biofísica e Farmacologia / IB/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ELAINE GAGETE MIRANDA DA SILVA (Participação Presencial) do(a) Botucatu/SP, Prof. Dr. MARCUS VINÍCIUS CONTESS CALÇA (Participação Presencial) do(a) Escola SENAI Luiz Massa / Botucatu-SP. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. RAFAEL PLANA SIMÕES 

Resumo

O Teste Cutâneo de Puntura (TCP) é utilizado para diagnosticar a sensibilização a antígenos por meio de uma resposta mediada pela Imunoglobulina E (IgE). Para tornar esse diagnóstico menos dependente da interpretação humana, o presente estudo propôs um método alternativo para inferir sobre a reação alérgica utilizando aprendizado profundo, propõem ainda o desenvolvimento de um aplicativo mobile e web para agilizar o processo do especialista, além de poder ser acessado em qualquer lugar e aplica a metodologia em um conjunto de imagens de microscópio para verificar a reprodutibilidade do método proposto em outros casos de análise e/ou diagnóstico por imagem. Um conjunto de dados com 5844 imagens de TCP foi criado e utilizado para treinar uma rede neural totalmente convolucional e inferir um modelo de segmentação da pápula (modelo de ML). O modelo inferido foi comparado a dois outros métodos: 1 - aproximação da área da pápula como um círculo com o diâmetro médio medido por um médico; e 2 - segmentação de imagem assistida (AIS), considerada o método mais preciso. A análise de Bland-Altman mostrou que a diferença entre os métodos não está correlacionada com a magnitude da área e que as estimativas produzidas por diferentes métodos podem ser relacionadas pela adição ou subtração do respectivo valor de viés. O modelo de machine learning (ML) apresentou uma precisão de segmentação de 85,82% e uma precisão de detecção de 93,55%, demonstrando uma forte correlação com o método AIS. O protocolo desenvolvido possui potencial para automatizar a interpretação da reação do TCP e ser utilizado na prática clínica no futuro, especialmente com o uso do aplicativo desenvolvido, que apresentou um desempenho aceitável.

Palavras-chave: aprendizado profundo; inteligência artificial; hipersensibilidade mediada por IgE; diagnóstico por imageamento; testes cutâneos

Abstract

The Skin Prick Test (SPT) is utilized to diagnose sensitization to antigens through an Immunoglobulin E (IgE)-mediated response. To reduce the reliance on human interpretation for this diagnosis, the present study proposes an alternative method to infer allergic reactions using deep learning. Additionally, it proposes the development of a mobile and web application to expedite the specialist's process, as well as to enable accessibility from anywhere, applying the methodology to a set of microscope images to verify the reproducibility of the proposed method in other cases of image analysis and/or diagnosis. A dataset containing 5844 SPT images was created and utilized to train a fully convolutional neural network and infer a papule segmentation model (ML model). The inferred model was compared to two other methods: 1 - approximation of the papule area as a circle with the average diameter measured by a physician; and 2 - Assisted Image Segmentation (AIS), considered the most accurate method. Bland-Altman analysis showed that the difference between the methods is not correlated with the magnitude of the area and that the estimates produced by different methods can be related by adding or subtracting the respective bias value. The machine learning (ML) model demonstrated a segmentation accuracy of 85.82% and a detection accuracy of 93.55%, showing a strong correlation with the AIS method. The developed protocol has the potential to automate the interpretation of the TCP reaction and to be used in clinical practice in the future, particularly with the use of the developed application, which demonstrated acceptable performance.

Keywords: deep learning; artificial intelligence; mediated IgE hypersensitivity; diagnostic imaging; skin tests.

Lista de ilustrações

Figura 1 - Fotografia ilustrando os possíveis contornos irregulares da área de hiperemia.	7
Figura 2 - Foto capturada após 15 minutos da aplicação da punção.	10
Figura 3 - Foto original em A e editada (segmentada) em B.	11
Figura 4 - Arquitetura do fluxograma da Plataforma desenvolvida na Microsoft Azure.	15
Figura 5 - Imagem contendo as pápulas segmentadas e identificadas por um número e um relatório no canto superior esquerdo contendo a área de cada pápula em cm ² .	16
Figura 6 - Braço do paciente 15 minutos após a punção de histamina (A) e segmentação pelo modelo de ML onde ocorreu um erro do Tipo I (B).	17
Figura 7 - Análises de Bland-Altman para ML x Médico (A), ML x AIS (B) e Médico x AIS (C). Gráficos de correlação de Pearson entre ML e Médico (D), ML e AIS (E) e Médico e AIS (F).	18
Figura 8 - Funções de probabilidade cumulativa para as áreas estimadas pelos três métodos para os dados originais (A) e após adicionar o viés entre um método e o método médico (B).	19
Figura 9 - Telas do aplicativo desenvolvido: A) Splash Screen, B) Login, C) Cadastro, caso não seja cadastrado na plataforma, D) Principal (Home), E) Ir para captura de foto e F) Captura e upload da foto (Câmera do smartphone acionada).	22
Figura 10 - Continuação das telas do aplicativo desenvolvido: G) Confirmação da segmentação, H) Resultado das medidas, I) Menu para gerar PDF do relatório médico, encerrar atendimento ou continuar atendimento e J) Tela de desktop para visualização das imagens a distância na mesma etapa do resultado das medidas (H).	23
Figura 11 - Tabela contendo tipos e configurações de smartphones e velocidade de Internet testados, demonstrando o tempo despendido para realizar o teste de software.	24
Figura 12 - Representação da análise da diferenciação osteogênica (A) e histomorfométrica (B).	25
Figura 13 - Representação da análise da histomorfométrica da diferenciação osteogênica (A) e ML (B).	26

Sumário

1. INTRODUÇÃO	6
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGIA	9
4.1 Aquisição de Fotos do Teste Cutâneo de Puntura (TCP)	9
4.2 Padronização do Conjunto de Dados	10
4.3 Treinamento do Modelo de Aprendizado de Máquina e Agrupamento das Pápulas	12
4.4 Avaliação de Desempenho e Análise Estatística	12
4.5 Desenvolvimento dos Aplicativos Mobile e Web	14
4.6 Desenvolvimento da Plataforma de Administração	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	15
5.1 Aplicativo desenvolvido	21
5.2 Aplicação da Metodologia para outro tipo de análise de imagem	25
6. CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A – CONTRATO DE DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA	31
APÊNDICE B – EXEMPLO DE TCLE APLICADO	39
APÊNDICE C – APLICATIVOS MOBILE E WEB E SUAS FUNCIONALIDADES	41
APÊNDICE D – CERTIFICADO DE REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR	48

1. INTRODUÇÃO

Testes cutâneos *in vivo* para identificação de sensibilização por alérgenos iniciaram-se no século 19 de forma empírica e sem padronização. Na metade do século passado a administração de antígenos através de puntura foi sugerida. A padronização dos testes tornou-se necessária para que se pudesse haver comparação, independentemente de onde e quem estivesse realizando o teste. A padronização envolve o puntor, o alérgeno e como o teste é realizado para diagnóstico. O Teste Cutâneo de Puntura (TCP) é um teste de leitura imediata de reação mediada pela Imunoglobulina E (IgE). Esse teste é relativamente simples e fácil de realizar, porém apresenta limitações na precisão do diagnóstico. (FRATI et al., 2018; HEINZERLING et al., 2013; KNIGHT et al., 2018).

As medidas do tamanho da pápula formada pelo alérgeno aplicado na pele através de puntura, e que correspondem a um resultado positivo, são feitas manualmente e, dessa forma, a avaliação depende do alergista (TOPAL et al., 2017). A média entre o maior diâmetro da pápula e sua perpendicular resulta na medida aceita como forma de amparar resultados (VAN DER VALK et al., 2016). Tal medida, quando acima de 3 mm, é considerada positiva, indicando sensibilização alérgica. Utiliza-se um controle negativo para excluir o dermografismo, que dificulta a interpretação do teste, e um controle positivo (histamina) para se assegurar que o paciente está reativo, considerando que algumas medicações bloqueiam o teste (HAAHTELA et al., 2014; HEINZERLING et al., 2013; JUSTO et al., 2016).

A avaliação de um mesmo contorno geométrico por diferentes examinadores (ou até pelo mesmo, em diferentes momentos) produz resultados variáveis e, portanto, limita a necessária reprodutibilidade (TOPAL et al., 2017). Há dúvidas se o mesmo teste realizado na região volar e na infraescapular teriam o mesmo resultado, ou indicariam a mesma sensibilidade (ANDERSEN et al., 2016). Para evitar esses conflitos seriam necessários métodos que reduzissem os fatores de erro durante a avaliação do contorno e área da reação. Uma alternativa seria o desenvolvimento de tecnologias que pudessem avaliar os limites geométricos da pápula, conforme figura abaixo. Os contornos irregulares e a extensa área de

hiperemia podem confundir a interpretação (JUSTO et al., 2018; VAN DER VALK et al., 2016).

A Figura 1 apresenta um exemplo dos possíveis contornos da área de hiperemia.

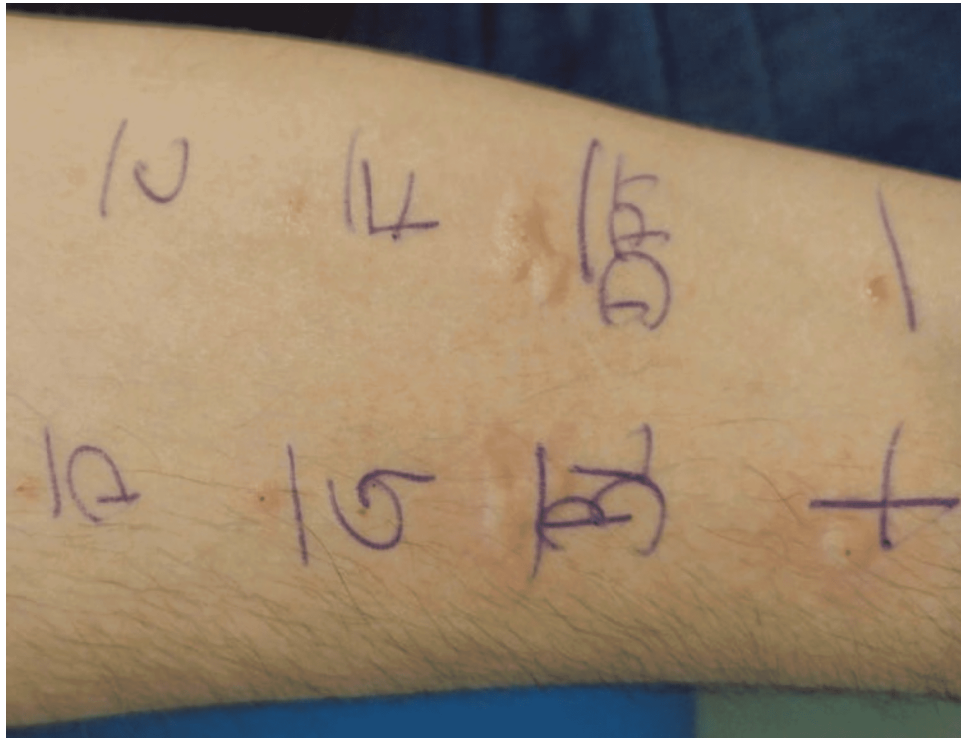


Figura 1 - Fotografia ilustrando os possíveis contornos irregulares da área de hiperemia.

Isso tem importância aumentada na medida em que, dependendo da pigmentação da pele, a identificação do contorno e principalmente da área hiperemiada representa um fator a mais de complicação (JUSTO et al., 2018). Métodos utilizando câmera fotográfica e análise cromatográfica feita com uso de programas de computador têm sido propostos, porém são fatores limitantes: iluminação, distância do foco, características da câmera e cor da pele do paciente (JUSTO et al., 2016, 2018; MARRUGO et al., 2019; PINEDA et al., 2019; ROK et al., 2016; SANTOS; TITUS; LIMA, 2007; SETARO; SPARAVIGNA, 2002; SVELTO et al., 2016, 2018). Outro fator limitante desses métodos propostos é o alto custo dos equipamentos necessários para utilização dessas tecnologias.

Nesse contexto, técnicas de aprendizado de máquina (ou *machine learning*) têm sido utilizadas para diagnósticos clínicos a partir de imagens. Estudos mostram que os modelos classificadores gerados por técnicas de aprendizado de máquina têm performance superior à avaliação humana para determinação de parâmetros geométricos em imagens, como: raio, perímetro, área, compacidade (perímetro/área), suavidade, concavidade, textura e dimensão fractal (BECKER et al., 2017; EHTESHAMI BEJNORDI et al., 2017). Uma das técnicas de aprendizado de máquina é a Segmentação Semântica de Imagens, que utiliza algoritmos de aprendizado profundo, mais especificamente redes neurais artificiais, para inferir modelos visando identificar padrões na imagem e classificar pixels em segmentos pré-definidos (ou rótulos) (LONG et al., 2015; SHELHAMER et al., 2016; SHI e MALIK, 2000).

Com o intuito de aprimorar as técnicas de medição do TCP, o presente projeto desenvolveu um aplicativo multiplataforma para avaliação do tamanho das pápulas e diagnóstico dos resultados do TCP através de uma abordagem utilizando aprendizado de máquina. Essa mesma metodologia foi empregada para outros tipos de diagnósticos a partir de imagens.

2. JUSTIFICATIVA

Como já comprovado em pesquisas e aplicações, a Inteligência Artificial (IA), utilizando algoritmos de redes neurais têm apresentado resultados satisfatórios no diagnóstico por imagem e na determinação de parâmetros geométricos em imagens, com nível de acurácia significativa em relação ao ser humano, que por vários fatores fisiológicos ou interpretativos tendem a não ter uma reprodutibilidade no padrão pré-estabelecido. Nesse cenário, justifica-se a utilização de algoritmos de redes neurais para gerar modelos padronizados de leitura e interpretação de imagens digitais, garantindo a reprodutibilidade. Outro ponto significativo, é o tempo despendido pelo profissional para analisar e dimensionar os contornos de cada pápula na pele, visto que um teste pode conter inúmeros alérgenos que resultam positivos. Nesse sentido, a utilização de tecnologias que possam analisar todas as pápulas no mesmo instante tem um potencial de agilizar esse processo. Para utilizar

essas tecnologias foi desenvolvido um software em parceria com a empresa do setor privado ITST Consultoria em Informática LTDA (apêndice A), que no ano de 2021 foi integrada à SoftwareONE Holding AG. Foi fundada em 2000 na cidade de São Paulo, Brasil. A empresa fornece soluções e serviços abrangentes à tecnologia SAP.

3. OBJETIVOS

Os principais objetivos deste projeto de pesquisa foram:

- Construir um banco de dados de imagens oriundas de TCP e realizar a edição/classificação dessas imagens para compor um banco de dados de treinamento para o algoritmo de *deep learning*.
- Elaboração do algoritmo de *deep learning*, em linguagem Python, para detecção, segmentação e cálculo das áreas das pápulas.
- Elaboração de uma plataforma para administrar as imagens (coleta, armazenamento e processamento), aplicando serviços de machine learning (construção de modelos, banco de dados para treinamentos e verificação). A plataforma deverá ser acessada via web e aplicativos móveis e deverá garantir a segurança da informação.
- Aplicar a metodologia proposta para outros tipos de diagnóstico ou análise de imagem, com o intuito de verificar possíveis aplicações futuras.

4. METODOLOGIA

4.1 Aquisição de Fotos do Teste Cutâneo de Puntura (TCP)

As fotos do TCP, utilizadas para compor o conjunto de dados de treinamento, foram adquiridas de pacientes voluntários que concordaram em participar desta pesquisa após assinarem o termo de consentimento informado (apêndice B). No total, foram coletadas 1.461 fotografias por meio de *smartphones*,

sem a padronização de modelo, configuração de câmera ou sistema operacional. O TCP foi realizado de acordo com o método estabelecido pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (HEINZERLING et al., 2013). Imediatamente após 15 minutos da aplicação da punção: (1) uma etiqueta em forma de quadrado na cor *chroma key* verde, denominada Etiqueta de Referência (ER) e com dimensões conhecidas (3 cm × 3 cm), foi colocada no antebraço ou parte superior das costas próximo às pápulas formadas; (2) o smartphone foi posicionado perpendicularmente à região de teste a uma distância de aproximadamente 10 cm a 30 cm; (3) verificou-se o foco; e então (4) a foto foi capturada. A Figura 2 ilustra uma foto capturada com esse método.



Figura 2 - Foto capturada após 15 minutos da aplicação da punção.

4.2 Padronização do Conjunto de Dados

As fotos do TCP foram editadas utilizando os softwares Corel Photo-Paint e Inkscape para criar segmentos (ou rótulos) na cor magenta (R = 255, G = 0, B = 255) nos pixels correspondentes à área da pápula, em preto (R = 0, G = 0, B = 0) nos pixels correspondentes à ER e em vermelho (R = 255, G = 0, B = 0) em todo o restante da imagem. A Figura 3 mostra um exemplo de foto do TCP original e como foi segmentada. Além da segmentação das fotos, o software ImageMagic (ImageMagick Studio LLC) foi utilizado para redimensionar as imagens para o tamanho de 640x480, a fim de padronizar o conjunto de dados e acelerar o treinamento do modelo.

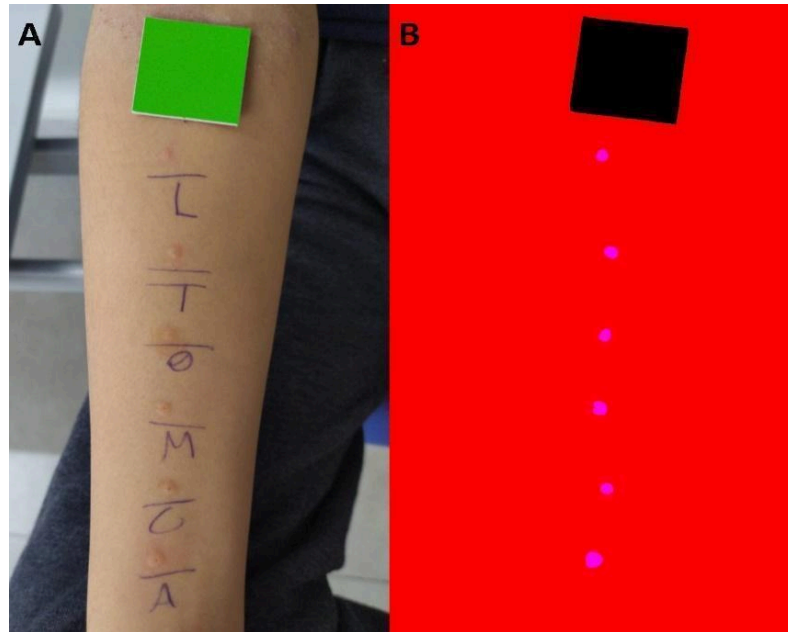


Figura 3 - Foto original em A e editada (segmentada) em B.

O ImageMagic (ImageMagick Studio LLC) também foi utilizado para aumentar a quantidade de dados (*Data Augmentation*) por meio da técnica de transformação geométrica das imagens originais. Uma técnica amplamente utilizada em trabalhos com aprendizado profundo para aumentar dados e reduzir o sobreajuste (*overfitting*) do modelo (SHORTEN e KHOSHGOFTAAR, 2019; TAYLOR e NITSCHKE, 2017). Essa técnica consiste em alterar a geometria da imagem para tornar o aprendizado profundo invariante a mudanças de posição e orientação. A transformação aplicada aos dados neste estudo foi espelhar as imagens horizontalmente, em seguida, a imagem espelhada foi rotacionada 180° e, finalmente, a imagem rotacionada foi espelhada horizontalmente. Dessa forma, o número de dados foi quadruplicado, e o modelo foi treinado com 5844 imagens.

4.3 Treinamento do Modelo de Aprendizado de Máquina e Agrupamento das Pápulas

Para o treinamento do modelo de aprendizado de máquina (aqui denominado ML de *machine learning*) e leitura automática do TCP (segmentação das pápulas), foi utilizada uma rede neural convolucional totalmente genérica e extensível para qualquer conjunto de dados desenvolvida por Janyst (2017). A rede foi implementada na linguagem de programação Python utilizando a biblioteca TensorFlow (ABADI et al., 2016) e baseada na arquitetura VGG-16 (Visual Geometry Group, o número 16 refere-se à quantidade de camadas de peso, que contêm os parâmetros treináveis ou ajustáveis durante o processo de aprendizado da rede, sendo 13 camadas convolucionais e 3 camadas totalmente conectadas) (SIMONYAN e ZISSERMAN, 2015). Para determinar a área de cada pápula, foi desenvolvido um algoritmo em Python utilizando a biblioteca de Visão Computacional de Código Aberto (OpenCV) (BRADSKI, 2000) para agrupar as pápulas segmentadas pelo modelo de ML e estimar a área de cada uma delas por meio de uma proporção simples usando a área conhecida da ER.

4.4 Avaliação de Desempenho e Análise Estatística

Para avaliar o desempenho do protocolo computacional desenvolvido, um conjunto de dados de validação com 30 imagens contendo um total de 152 pápulas foi constituído. As imagens desse conjunto foram obtidas e segmentadas de maneira semelhante ao descrito nas seções 4.1 e 4.2, com a diferença de que as pápulas tiveram seus contornos marcados a caneta por um médico qualificado para realizar o TCP, como representado na Figura 6-A. Esse contorno foi usado como guia para a segmentação manual da imagem (pintura da superfície da pápula). Chamamos esse procedimento de Segmentação Assistida por Imagem (*Assisted Image Segmentation* (AIS)) e utilizamos como a medida referência para esse trabalho, por ser a mais aproximada da área real da pápula.

Duas formas de acurácia foram determinadas para o modelo, acurácia de detecção e acurácia de segmentação. A primeira foi determinada usando a equação 1 (eq.). A acurácia de segmentação foi avaliada a partir das variáveis de uma matriz de confusão determinada por um agrupamento de pixels ao redor da pápula. Os rótulos esperados usados nessas análises são aqueles gerados pelo método AIS. A escolha do agrupamento foi devido ao grande número de pixels não relacionados à pápula nas imagens, o que levou a uma superestimação da acurácia de segmentação do modelo. O desempenho de segmentação do modelo foi determinado como a média das acurácias de segmentação das 145 pápulas corretamente detectadas.

$$\text{acurácia da detecção \%} = \frac{\text{detecções corretas}}{\text{detecções esperadas} + \text{erros tipo I}} \times 100 \quad (\text{eq. 1})$$

A concordância do modelo proposto aqui com o método atualmente utilizado foi avaliada com base na análise proposta por Bland e Altman (1986). Para poder comparar os métodos, estimamos os valores de área da pápula a partir do diâmetro médico (forma padrão de medida da pápula pelos alergistas) usando a eq. 2. Testes pareados de Wilcoxon (WILCOXON, 1945) e análises de correlação também foram realizados entre os valores de área obtidos por cada método. Por fim, a função de probabilidade cumulativa foi determinada para as áreas estimadas pelos três métodos.

$$\text{área (cm}^2\text{)} = \pi \left(\frac{\text{diâmetro médico cm}}{2} \right)^2 \quad (\text{eq. 2})$$

Todas essas análises foram realizadas utilizando o software R (versão 4.2.2, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria) (R CORE TEAM, 2021) e Python3 (versão 3.9, Python Software Foundation) (ROSSUM e DRAKE, 2009).

4.5 Desenvolvimento dos Aplicativos *Mobile* e *Web*

A solução desenvolvida foi chamada de PRICKI, do conceito de Prick Test Inteligente.

Os aplicativos foram desenvolvidos com o conceito *mobile first*, possibilitando sua utilização em qualquer lugar, desde que haja acesso à internet. A linguagem de programação utilizada para desenvolver os softwares foi o JavaScript. Essa escolha se deu em virtude de permitir que o código escrito para o aplicativo *mobile*, que utilizou a biblioteca *React Native*, seja empregado na aplicação *web* por meio da biblioteca *React*. O aplicativo *mobile* foi desenvolvido com compatibilidade para os sistemas operacionais Android e IOS.

O aplicativo *mobile* apresenta as seguintes funcionalidades: cadastro de usuário (Médico, técnico e clínica), login do usuário; captura de fotos; *upload* de fotos para a plataforma em nuvem; recebimento da foto inferida na plataforma, armazenamento das imagens com os dados inferidos e geração de laudo médico; já a versão *web* só não executa as funcionalidades de capturar fotos e fazer *upload* das fotos para a plataforma em nuvem (apêndice C).

4.6 Desenvolvimento da Plataforma de Administração

Foi desenvolvida uma plataforma em nuvem para administrar toda a operação que gerencia os dados e aprendizado de máquina propostos neste trabalho (Figura 4), que foi chamada de GoAppsMed. Para isso, foram empregados os serviços da Microsoft Azure, oferecendo suporte às seguintes funcionalidades:

- Recebimento de dados por meio do aplicativo *mobile* e de arquivos anexados via e-mail;

- Armazenamento, edição e classificação de dados rotulados e não rotulados, para uso no treinamento e inferência do modelo;
- Serviço de Aprendizado de Máquina com suporte às bibliotecas TensorFlow e *Open Source Computer Vision* (OpenCV);
- Aplicação web administrativa;
- Criptografia de dados.

Essa plataforma possui a capacidade de suportar tanto um aplicativo independente quanto integrações possíveis com outros sistemas de clínicas, hospitais e até mesmo sistemas de instituições educacionais.

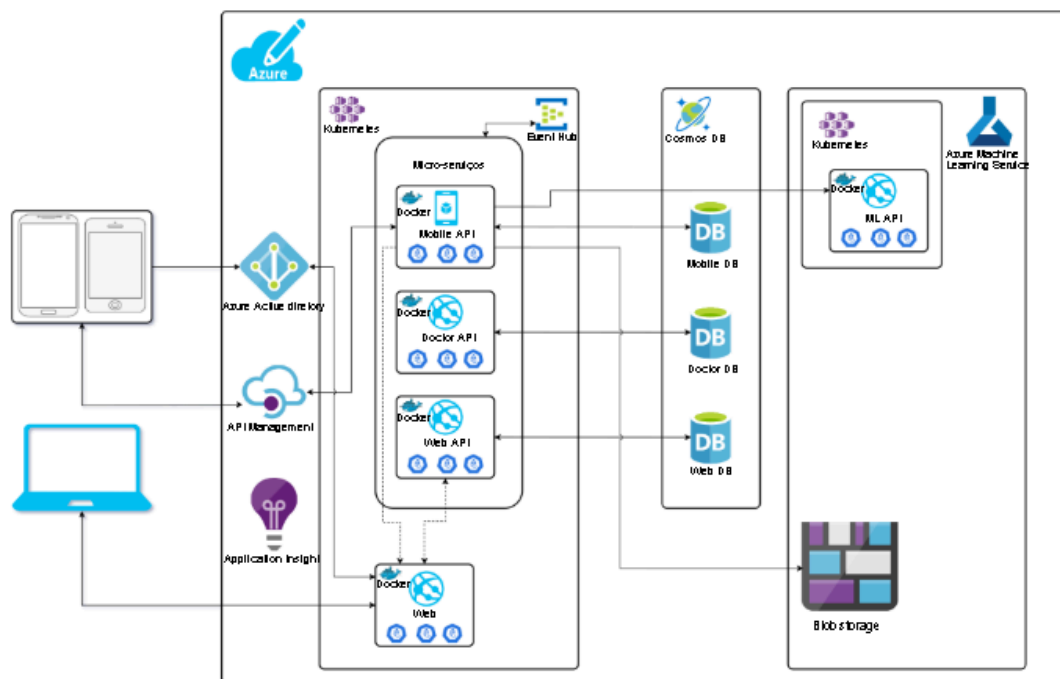


Figura 4 - Arquitetura do fluxograma da Plataforma desenvolvida na Microsoft Azure.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O protocolo computacional desenvolvido é capaz de segmentar e agrupar as pápulas presentes em uma imagem de TCP. A área de cada pápula é estimada por uma proporção simples usando uma ER com uma área conhecida. Ao final do processo, é gerada uma imagem contendo as pápulas segmentadas identificadas

por um número, que representa a sequência da segmentação pelo modelo, e um relatório no canto superior esquerdo contendo a área das pápulas em cm^2 . A Figura 5 mostra um resultado final de segmentação realizada pelo protocolo mencionado.

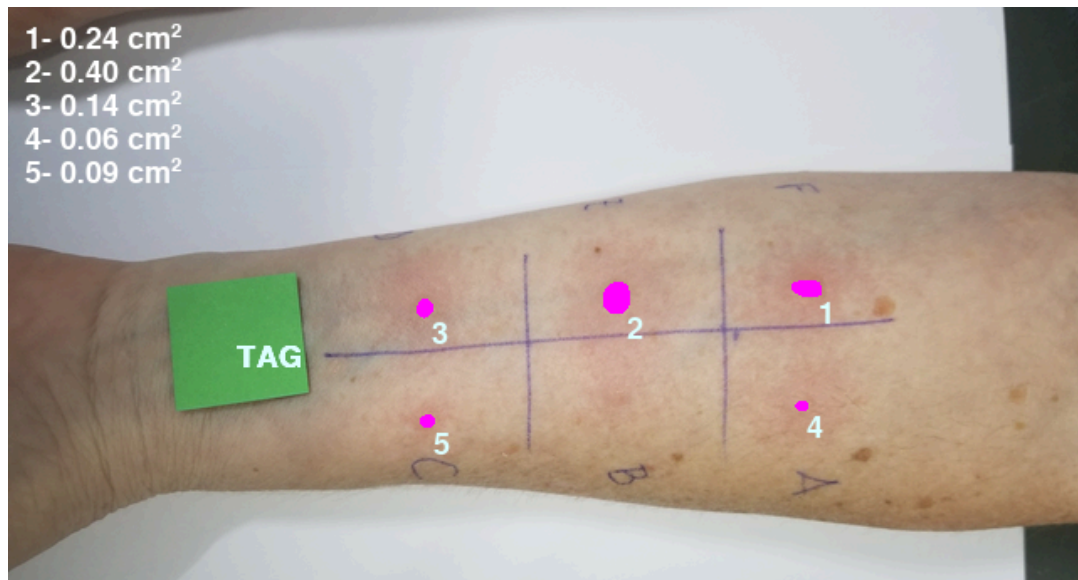


Figura 5 - Imagem contendo as pápulas segmentadas e identificadas por um número e um relatório no canto superior esquerdo contendo a área de cada pápula em cm^2 .

O desempenho do modelo de aprendizado de máquina (ML) para segmentação de pápulas foi avaliado em um conjunto de dados com 30 imagens distintas e não utilizadas no treinamento do modelo, contendo o total de 152 pápulas. Nesse conjunto de dados, 10 pápulas não foram corretamente detectadas, com 3 detecções de pápulas ausentes (Erro Tipo I) e 7 pápulas existentes não foram detectadas (Erro Tipo II), resultando em uma acurácia de detecção de 93,55%. A acurácia de segmentação nas 145 pápulas restantes foi determinada utilizando as variáveis da matriz de confusão, resultando em uma acurácia média de 85,82% para este conjunto de dados.

Em relação aos três erros do Tipo I que ocorreram no conjunto de dados de validação, duas marcas de punção no controle negativo foram detectadas como pápulas, e o terceiro erro de detecção (Figura 6) foi uma pequena pinta avermelhada no braço do paciente que foi segmentada. Os erros do Tipo II não apresentaram uma razão clara, podendo ter ocorrido devido às condições de iluminação das imagens, à cor da pele do paciente ou ao pequeno tamanho da pápula. Embora a

acurácia de detecção tenha sido considerada satisfatória, acredita-se que ambos os tipos de erros tendem a diminuir à medida que o conjunto de dados de treinamento aumenta. Além disso, espera-se que a segmentação pelo modelo de ML seja sempre interpretada e validada por um especialista, uma vez que o objetivo do protocolo desenvolvido é fornecer uma ferramenta para auxiliá-los na realização de um diagnóstico mais rápido e preciso, e não os substituir.

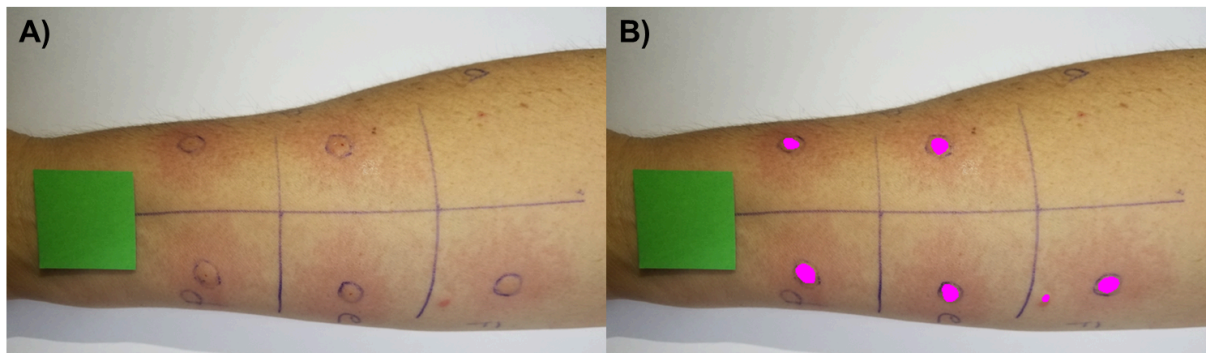


Figura 6 - Braço do paciente 15 minutos após a punção de histamina (A) e segmentação pelo modelo de ML onde ocorreu um erro do Tipo I (B).

O teste pareado de Wilcoxon revelou que há uma diferença estatisticamente significativa entre a área determinada pelo diâmetro médico, AIS e método de ML (valor $p < 2.2e-16$ em todos os três testes). Apesar disso, as análises de Bland-Altman (Figura 7) indicam que a diferença entre a medida de dois métodos está concentrada em torno de um viés (diferença média), indicando que não há correlação entre a diferença obtida entre os dois métodos de medição e a magnitude da variável de área. Determinamos também a função de distribuição cumulativa das áreas estimadas pelos três métodos (ML, AIS e Médico) (Figura 8). Isso confirmou a diferença estatisticamente significativa observada no teste pareado de Wilcoxon e deixou claro que as distribuições podem ser sobrepostas deslocando as curvas no valor do viés. Assim, os vieses podem possivelmente ser utilizados para relacionar as áreas obtidas por diferentes métodos. Além disso, os diferentes métodos também podem ser relacionados por meio de equações lineares.

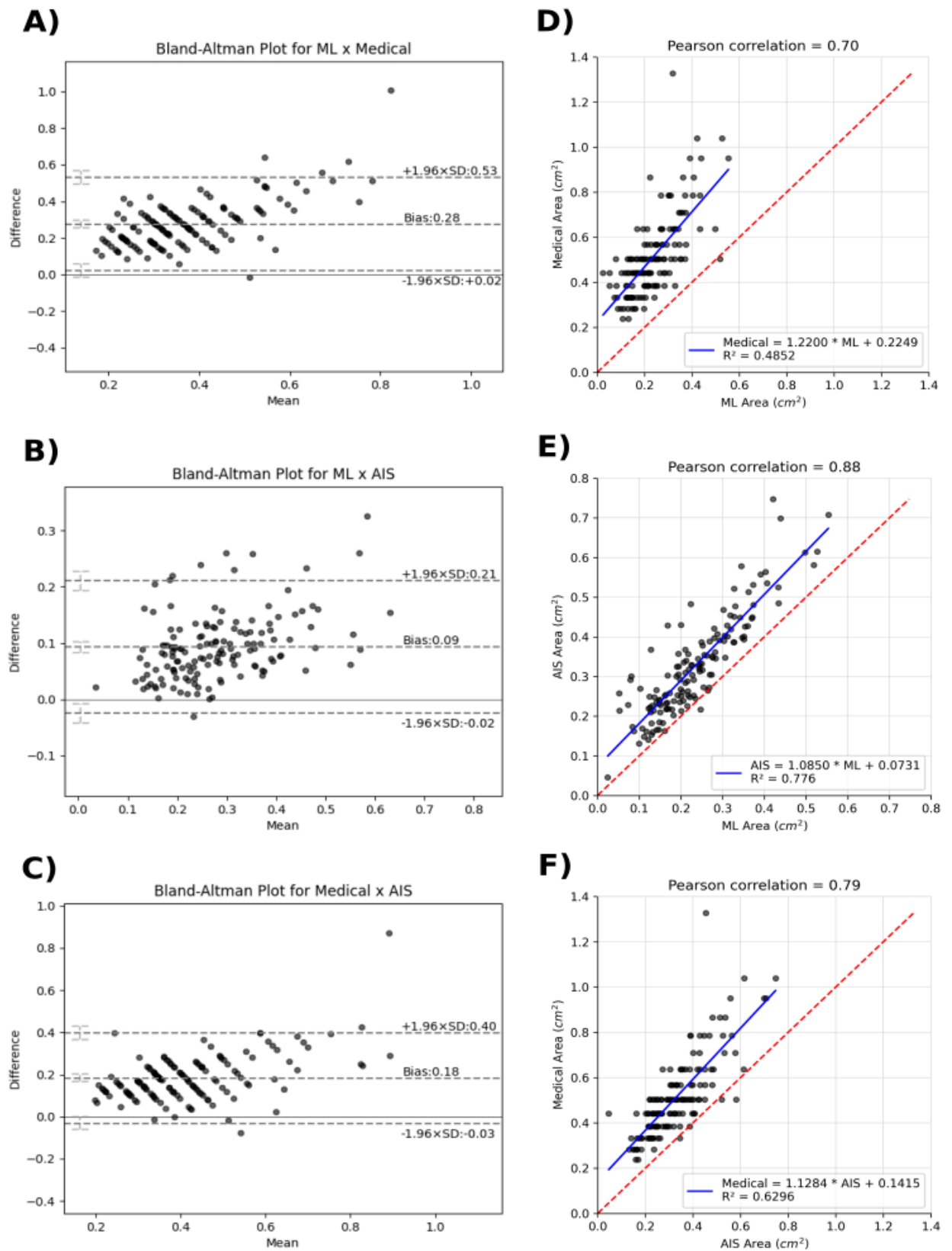


Figura 7 - Análises de Bland-Altman para ML x Médico (A), ML x AIS (B) e Médico x AIS (C). Gráficos de correlação de Pearson entre ML e Médico (D), ML e AIS (E) e Médico e AIS (F).

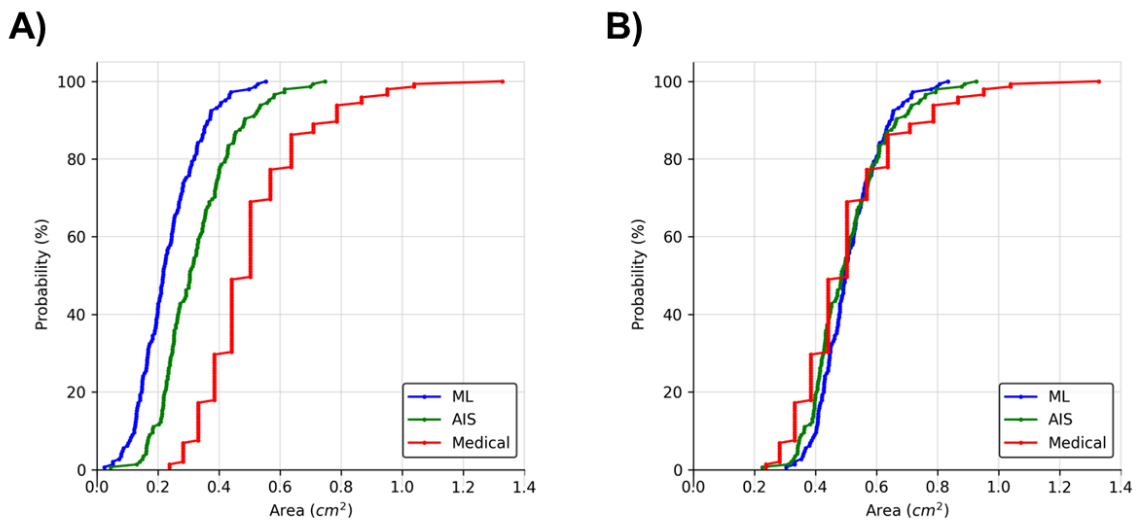


Figura 8 - Funções de probabilidade cumulativa para as áreas estimadas pelos três métodos para os dados originais (A) e após adicionar o viés entre um método e o método médico (B).

As funções de probabilidade cumulativa também confirmam que o método de ML produz medidas mais próximas à distribuição do AIS em comparação com o método Médico. Além disso, os valores obtidos pelo método de ML têm uma distribuição mais contínua quando comparados ao método Médico, o que pode indicar uma maior resolução de análise deste último. Isso provavelmente ocorre porque o método Médico tem sua resolução vinculada à graduação do instrumento usado para medir o diâmetro da pápula (geralmente uma régua ou paquímetro), enquanto os métodos de ML e AIS realizam uma análise de pixel a pixel.

Os coeficientes de correlação de Pearson entre os métodos de medição foram verificados, conforme mostrado na Figura 7. Consistentemente com os resultados das análises anteriores, foi encontrada uma forte correlação entre as áreas inferidas pelo método de ML e o método AIS, consideravelmente maior do que a correlação entre os métodos AIS e Médico. Em estudos anteriores realizados por nosso grupo (ALMEIDA et al., 2020), determinamos um coeficiente de correlação de Pearson estatisticamente significativo entre a temperatura da pele na região da pápula e a área determinada de maneira semelhante ao método AIS. Como o método de ML apresenta uma forte correlação com o método AIS, é razoável supor que o método de ML também está associado à temperatura da pápula durante a

reação de sensibilidade, característica conhecida por ser proporcional à intensidade da sensibilidade ao antígeno aplicado.

Além da limitada resolução mencionada anteriormente do método Médico, ele pode apresentar outros problemas, como erro de paralaxe, o que pode levar a uma maior soma de erros e redução na precisão do diagnóstico. Nesse sentido, a automação da leitura da área da pápula, além de acelerar o procedimento diagnóstico, também tem o potencial de torná-lo mais preciso, uma vez que eliminaria qualquer erro decorrente do experimentador ou instrumento durante o processo de leitura das reações. Além disso, o protocolo desenvolvido pode ser facilmente integrado aos sistemas de informação hospitalar, gerando prontuários médicos com imagens do TCP, proporcionando assim mais um dado para o histórico do paciente.

Não há artigos na literatura que apresentem um sistema que utilize IA para automatizar o processo de medição das pápulas de forma rápida e sem pós-processamento computacional das imagens. Dessa forma, o que encontramos para comparar com nossos resultados foi a acurácia do método de validação para medir a área da pápula. Diante disso, nosso método obteve uma média de 7,4% de erro, validada em outro trabalho do nosso grupo de pesquisa (ALMEIDA et al., 2020). Outros autores também apresentaram margem de erro inferior a 10% (JUSTO et al., 2018; SVELTO et al., 2016, 2018), o que é considerado aceitável se comparado à variação da medição da pápula por profissionais experientes, que pode chegar a 30% para mais ou para menos (SVELTO et al., 2016, 2018). É importante ressaltar que, assim como este trabalho evidencia que o método padrão (média dos diâmetros) para medir a pápula não representa seu tamanho real, outros autores também concordam com esse fato. No entanto, os métodos de cálculo de área e o método padrão tendem a ser concordantes para o diagnóstico (VAN DER VALK et al., 2016; SANTOS; TITUS; LIMA, 2007).

De acordo com Fraser et al. (2023), os caminhos metodológicos para o desenvolvimento e validação de sistemas de IA em dispositivos médicos ainda não têm um consenso amplo sobre as melhores práticas, entretanto, há algumas fases que são consenso entre especialistas das diversas áreas da medicina e o *software* Pricki, desenvolvido neste trabalho, seguiu todas as recomendações, que são:

Validação Interna *In Silico* (o sistema de IA é validado internamente utilizando dados simulados para verificar sua precisão e funcionalidade dentro do ambiente de desenvolvimento. Este passo inicial garante que o modelo esteja operando conforme o esperado com os dados conhecidos); Validação Externa *In Silico* (após a validação interna, o sistema é testado com dados novos que não foram usados no desenvolvimento inicial. Isso ajuda a confirmar a robustez e a capacidade do modelo de generalizar para novos dados); Ajustes no Modo *Offline* ou '*Shadow Mode*' (o sistema é ajustado para o contexto específico em que será implementado. Nesta fase, o sistema funciona em paralelo com os processos clínicos reais, mas sem influenciar diretamente o cuidado dos pacientes, permitindo adaptações necessárias ao ambiente clínico real); Avaliação de Desempenho em Configurações de Implantação (o desempenho da IA é avaliado nas configurações de implantação real, operando de forma independente das decisões clínicas padrão. Isso garante que o sistema funcione corretamente no ambiente do mundo real sem afetar o cuidado do paciente); Avaliação Clínica Inicial ao Vivo (as recomendações da IA começam a impactar o cuidado dos pacientes nesta fase. Esta etapa inicial de uso clínico real ajuda a validar a eficácia e segurança da IA em um cenário prático) e Avaliação Comparativa Multicêntrica e de Escalonamento (recomenda-se uma avaliação ampla, possivelmente em múltiplos centros de saúde. Após esta fase, o sistema é escalado para uso mais amplo, com monitoramento adequado a longo prazo. Este processo de vigilância contínua assegura que o sistema mantenha sua performance e segurança ao longo do tempo).

Todo o método de ML foi registrado como Programa de Computador no INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI) (apêndice D).

5.1 Aplicativo desenvolvido

A última versão do aplicativo desenvolvido foi constituído de 10 telas, contando com a tela do *desktop*, conforme Figuras 9 e 10.

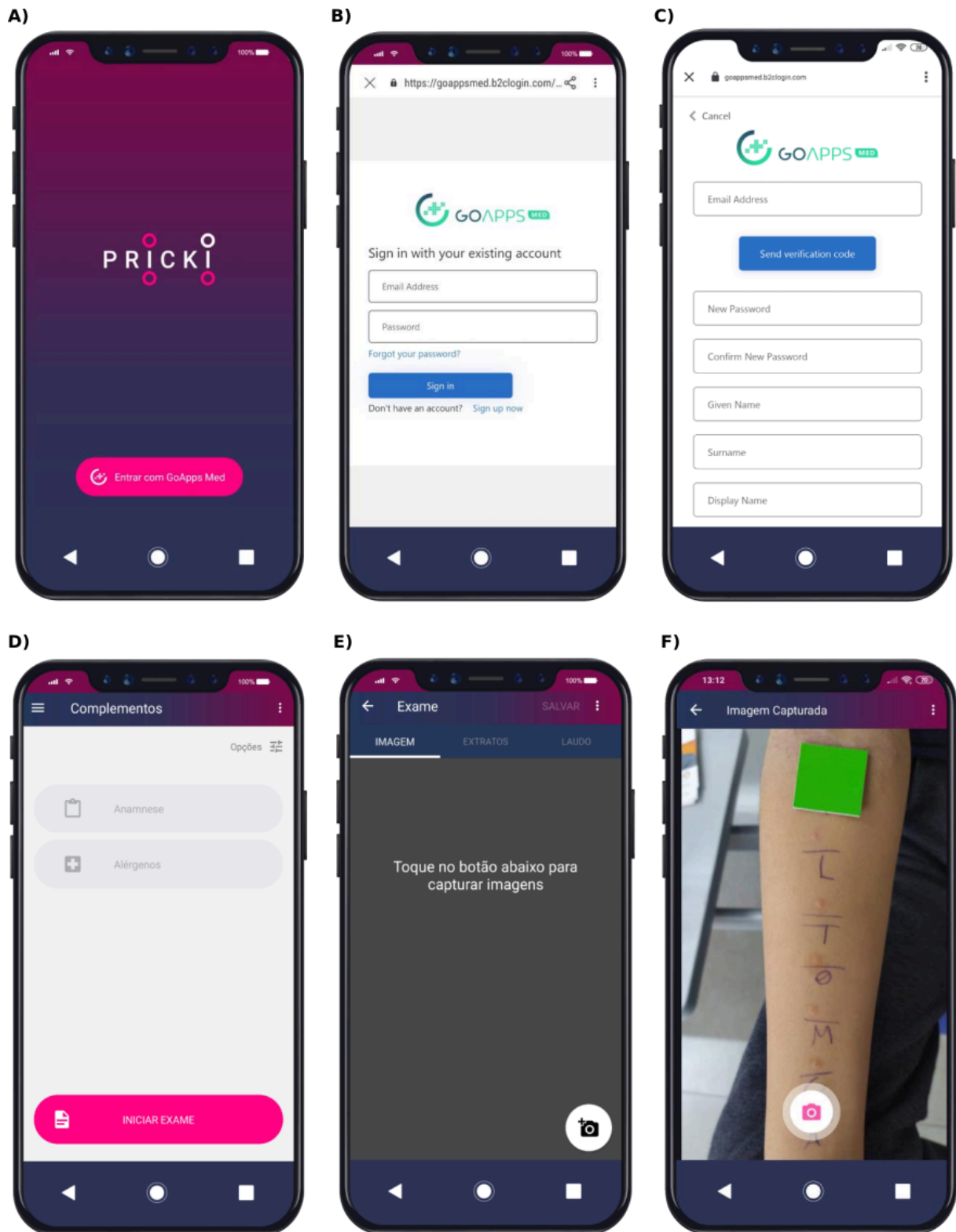


Figura 9 - Telas do aplicativo desenvolvido: A) *Splash Screen*, B) *Login*, C) *Cadastro*, caso não seja cadastrado na plataforma, D) *Principal (Home)*, E) *Ir para captura de foto* e F) *Captura e upload da foto (Câmera do smartphone acionada)*.

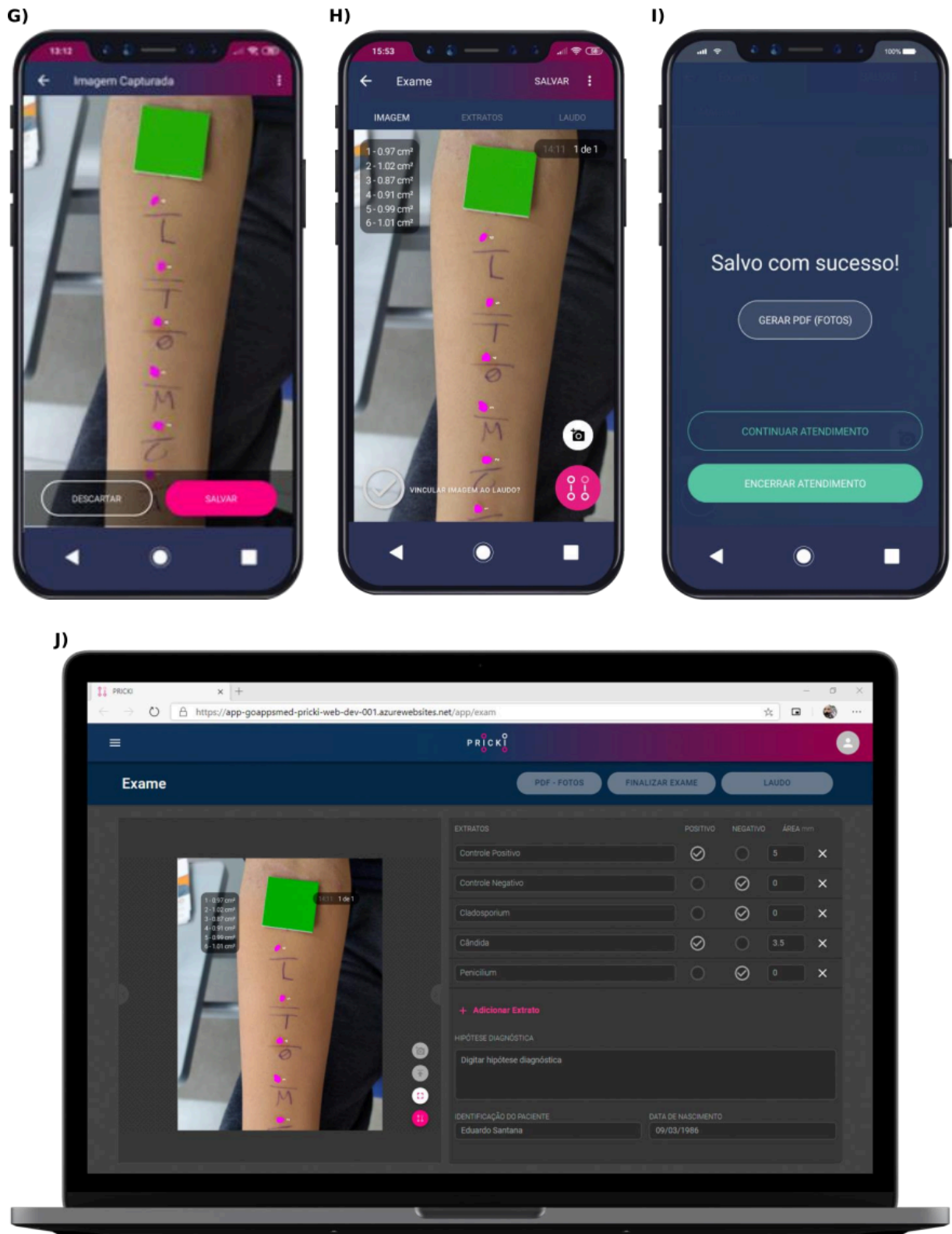


Figura 10 - Continuação das telas do aplicativo desenvolvido: G) Confirmação da segmentação, H) Resultado das medidas, I) Menu para gerar PDF do relatório médico, encerrar atendimento ou continuar atendimento e J) Tela de desktop para visualização das imagens a distância na mesma etapa do resultado das medidas (H).

Testes de software foram conduzidos com o objetivo de aprimorar o tempo de resposta nos principais processos, uma vez que o TCP é cronometrado a partir da punção na pele do paciente. Dessa forma, os processos avaliados foram: captura de uma foto e *upload* para inferência (Figura 9 - Tela F); *download* e análise da segmentação pelo especialista (Figura 10 - Tela G); e resultado das medidas das pápulas (Figura 10 - Tela H). Para isso, foram considerados 6 fatores: marca do smartphone; modelo; sistema operacional (SO); processador de aplicativos (AP); tamanho da foto em MP (megapixels) da câmera traseira; e velocidade da internet em Mbps (megabits por segundo). A Figura 11 apresenta os resultados do tempo de resposta de cada smartphone e a velocidade da internet em cada caso testado.

Smartphone	Model	OS	AP	Rear camera	Internet speed	Processing time in seconds
Samsung	Galaxy J7 Pro	Android	8 Core 1.6 GHz	13 MP	5 Mbps	29
Xiaomi	Redmi Note 9S	Android	8 Core 1.9 GHz	48 MP	75 Mbps	20
Samsung	Galaxy J7 Prime	Android	8 Core 1.6 GHz	13 MP	25 Mbps	18
Asus	ZenFone 5Z	Android	8 Core 2.8 GHz	12 MP	250 Mbps	18
Xiaomi	Mi A1	Android	8 Core 2.0 GHz	12 MP	230 Mbps	18
Xiaomi	Pocophone F1	Android	8 Core 2.8 GHz	12 MP	120 Mbps	27
Samsung	Galaxy S10 Plus	Android	8 Core 2.7 GHz	16 MP	240 Mbps	18
Oneplus	Oneplus 5	Android	8 Core 2.2 GHz	20MP	250 Mbps	23

Figura 11 - Tabela contendo tipos e configurações de smartphones e velocidade de Internet testados, demonstrando o tempo despendido para realizar o teste de software.

Os testes revelaram que a velocidade da internet é o principal fator que aumenta ou diminui o tempo de resposta do software para os usuários. Outros fatores não apresentaram correlação estatística significativa, considerando que a definição da câmera aumenta a qualidade e tamanho da imagem. Em média, o tempo de execução foi de 21,37 segundos, considerado aceitável mesmo para o TCP que requer tempo para sua leitura. Não foram feitos testes com *smartphones* com o sistema operacional IOS, pois não havia aparelhos disponíveis quando os testes foram realizados.

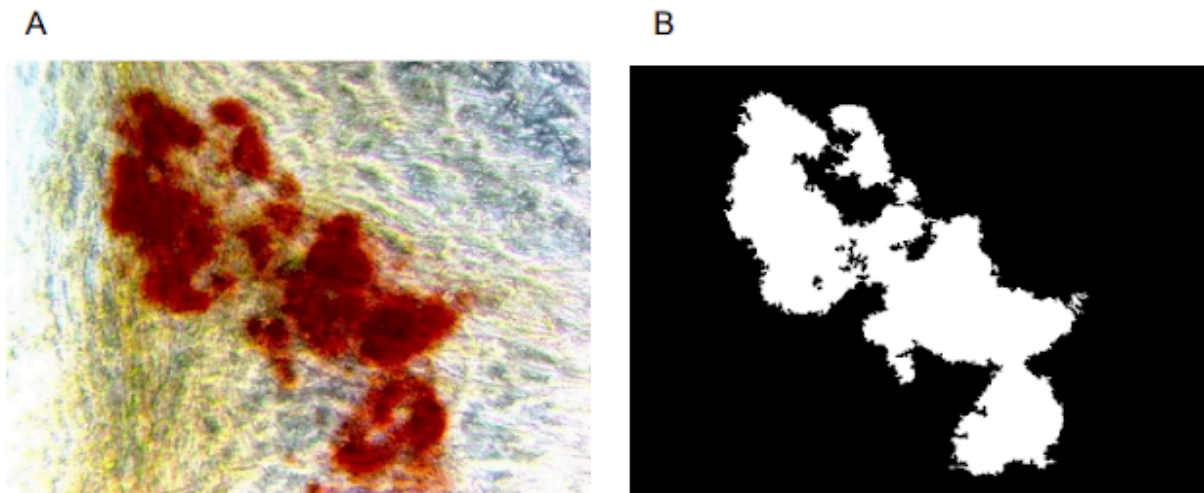


Figura 13 - Representação da análise da histomorfométrica da diferenciação osteogênica (A) e ML (B).

6. CONCLUSÕES

Os resultados mostram que as medidas realizadas pelo método de ML desenvolvido, estão relacionadas às medidas dos outros métodos estudados (AIS e Médico) por meio do valor de um viés, além disso, demonstrou grande concordância com o método AIS. Esses resultados indicam que o protocolo desenvolvido tem o potencial de automatizar a leitura da reação do TCP e ser utilizado na rotina clínica como ferramenta para benefício do profissional e do paciente. No entanto, são necessários estudos para a normalização do uso dos valores de área para realizar o diagnóstico durante o TCP e o contínuo uso por especialistas para aumentar o número e a variedade dos dados.

A performance do aplicativo *mobile* também apresentou resultados satisfatórios quanto a velocidade de processamento, possibilitando a implementação da tecnologia desenvolvida para diminuir o tempo do profissional na leitura do teste, eliminar o uso de papel ou fitas para anotação das medidas, eliminar o uso de instrumentos de medição e digitalizar o laudo com as imagens do teste.

A utilização da metodologia desse trabalho para outros tipos de imagem, no caso aqui descrito, também se mostrou satisfatória. Conclui-se que a metodologia

desse trabalho pode ser utilizada em diferentes aplicações que envolvam análise ou diagnóstico por imagem.

REFERÊNCIAS

- ABADI, M. et al. TensorFlow: A system for large-scale machine learning. In: **12th USENIX Symposium on Operating Systems Design and Implementation (OSDI 16)**, 2016, pp. 265–283.
- ALMEIDA, A.L.M. et al. Objective evaluation of immediate reading skin prick test applying image planimetric and reaction thermometry analyses **Journal of Immunological Methods**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2020.112870>.
- AN, G. et al. Glaucoma Diagnosis with Machine Learning Based on Optical Coherence Tomography and Color Fundus Images. **Journal of Healthcare Engineering**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/4061313>.
- ANDERSEN, H.H. et al. The Lancet Weight Determines Wheal Diameter in Response to Skin Prick Testing with Histamine. **PLoS One**, v. 11, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156211>.
- BECKER, A.S. et al. Deep Learning in Mammography: Diagnostic Accuracy of a Multipurpose Image Analysis Software in the Detection of Breast Cancer. **Investigative Radiology**, v. 52, p. 434–440, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000358>.
- BLAND, J.M.; ALTMAN, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v. 1, n. 8476, p. 307-10, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8).
- BRADSKI, G. The OpenCV Library. **Dr. Dobb's Journal of Software Tools**, 2000.
- Dessau, R.B.; Pipper, C.B. R--en programpakke til statistisk databehandling og grafik ["R"--project for statistical computing]. **Ugeskrift for læger**, v. 170, n. 5, p. 328–330, 2008.
- EHTESHAMI BEJNORDI, B. et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. **JAMA**, v. 318, p. 2199–2210, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>.
- FRATI, F. et al. The skin prick test. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 32, n. 1, p. 19-24, 2018.
- FRASER, A. G. et al. Artificial intelligence in medical device software and high-risk medical devices – a review of definitions, expert recommendations and regulatory initiatives. **Expert review of medical devices**, v. 20, n. 6, p. 467–491, 2023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17434440.2023.2184685?needAccess=true>.
- GATOS, I. et al. A Machine-Learning Algorithm Toward Color Analysis for Chronic Liver Disease Classification, Employing Ultrasound Shear Wave Elastography. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 43, p. 1797-1810, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.05.002>.

HAAHTELA, T. et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 44, n. 3, p. 407-416, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cea.12240>.

HEINZERLING, L. et al. The skin prick test – European standards. **Clinical and Translational Allergy**, v. 3, n. 3, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>.

ImageMagick Studio LLC, 2023. **ImageMagick**. Disponível em: <https://imagemagick.org>.

JANYST, L. Semantic Image Segmentation using a Fully Convolutional Neural Network **GitHub Repository** (2017). Disponível em: <https://github.com/ljanyst/image-segmentation-fcn>.

JUSTO, X. et al. Medical Device for Automated Prick Test Reading. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 22, p. 895–903, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2017.2680840>.

JUSTO, X. et al. Prick test: evolution towards automated reading. **Allergy**, v. 71, p. 1095–1102, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.12921>.

KNIGHT, V. et al. A comparison of specific IgE and skin prick test results to common environmental allergens using the HYTECTM 288. **Journal of Immunological Methods**, v. 462, p. 9–12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.07.005>.

LONG, J., SHELHAMER, E., DARRELL, T., 2015. Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation. **arXiv:1411.4038 [cs]**.

MARRUGO, A.G. et al. Toward an automatic 3D measurement of skin wheals from skin prick tests, in: Dimensional Optical Metrology and Inspection for Practical Applications VIII. Presented at the Dimensional Optical Metrology and Inspection for Practical Applications VIII, **International Society for Optics and Photonics**, p. 1099104, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/12.2519034>.

PENNISI, A. et al. Skin lesion image segmentation using Delaunay Triangulation for melanoma detection. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 52, p. 89–103, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2016.05.002>.

PINEDA, J. et al. Robust automated reading of the skin prick test via 3D imaging and parametric surface fitting. **PLOS ONE**, v. 14, p. e0223623, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223623>.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria, 2021. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

ROK, T. et al. Thermographic assessment of skin prick tests in comparison with the routine evaluation methods. **Postepy Dermatol Alergol**, v. 33, p. 193–198, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/ada.2016.60611>.

ROSSUM, G. V.; DRAKE, F. L. Python 3 Reference Manual. Hampton, **NH: CreateSpace Independent Publishing Platform**, 2009.

SANTOS, R. V. DOS; TITUS, R. G.; LIMA, H. C. Objective evaluation of skin prick test reactions using digital photography. **Skin Research and Technology**, v. 13, n. 2, p. 148–153, 2007.

SETARO, M.; SPARAVIGNA, A. Quantification of erythema using digital camera and computer-based colour image analysis: a multicentre study. **Skin Research and Technology**, v. 8, n. 2, p. 84–88, 2002.

SHELHAMER, E. et al. Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation. **arXiv:1605.06211 [cs]**, 2016.

SHI, J. & MALIK, J. Normalized Cuts and Image Segmentation. **IEEE TRANSACTIONS ON PATTERN ANALYSIS AND MACHINE INTELLIGENCE**, v. 22, 2000.

SHORTEN, C. & KHOSHGOFTAAR, T. M. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning. **Journal of Big Data**, v. 6, Article number: 60, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40537-019-0197-0>.

SIMONYAN, K. & ZISSERMAN, A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. In **Proceedings of the 3rd International Conference on Learning Representations**. (DBIP, San Diego, CA, 2014).

SVELTO, C. et al. Skin prick test digital imaging system with manual, semiautomatic, and automatic wheal edge detection and area measurement. **Multimed Tools Appl**, v. 77, p. 9779–9797, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11042-018-5823-x>.

SVELTO, C. et al. Semi-and-automatic wheal measurement system for prick test digital imaging and analysis, in: 2016 IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques (IST). Presented at the **2016 IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques (IST)**, pp. 482–486, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/IST.2016.7738274>.

TAYLOR, L. & NITSCHKE, G. Improving Deep Learning using Generic Data Augmentation, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1708.06020>.

TOPAL, S.G., KARAMAN, B.F., AKSUNGUR, V.L. Variables affecting interpretation of skin prick test results. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 83, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.192956>.

VAN DER VALK, J.P.M. et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. **Clinical and Translational Allergy**, v. 6, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0092-0>.

WILCOXON, F. Individual Comparisons by Ranking Methods. **Biometrics Bulletin**, v. 1, n. 6, p. 80–83, 1945. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/3001968>.

ZHU, X., GOLDBERG, A.B. Introduction to Semi-Supervised Learning. **Synthesis Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning**, v. 3, p. 1–130, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2200/S00196ED1V01Y200906AIM006>.

APÊNDICE A – CONTRATO DE DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Reitoria



CONTRATO DE DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA, E RECONHECIMENTO DE DIREITOS E OBRIGAÇÕES SOBRE PROPRIEDADE INTELECTUAL E OUTRAS AVENÇAS QUE ENTRE SI CELEBRAM A UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP E A ITST CONSULTORIA EM INFORMÁTICA LTDA.

Pelo presente instrumento, a

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP 01.049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 48.081.918/0001-24, doravante designada simplesmente **UNESP**, neste ato, representada por seu Reitor de acordo com o Art. 34, I de seu Estatuto, Prof. Dr. **Sandro Roberto Valentini**, ou quem legalmente o substitua e,

De outro lado a,

ITST Consultoria em Informática LTDA, com sede na Rua Paracatu 309, cjs. 41 e 48, Parque Imperial, CEP 04302-020, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 04.086.188/0001-93 doravante designado simplesmente **ITST**, neste ato, representado por **Fabrizio Domingos Robim Cordeiro**, CPF 262.215.258-29, de acordo com seu Contrato Social, têm entre si justo e acertado o quanto segue:

(**UNESP** e **ITST** designadas em conjunto como "Partes" e, individualmente, como "Parte").

CONSIDERANDO que a **UNESP** por meio do Laboratório de Bioengenharia e Bioinformática do Campus de Botucatu, Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia, coordenado pelo Prof. Dr. Rafael Plana Simões detém conhecimentos em aprendizado de máquina e alcançou resultados promissores no desenvolvimento do projeto "Aprendizado de Máquina Aplicado ao Diagnóstico por Imagem para aplicação em *prick test*" - Anexo 1;

CONSIDERANDO que o desenvolvimento de um novo produto/processo para diagnóstico por imagem utilizando um aplicativo para *smartphone* envolve diversas etapas e testes, que necessitam do aporte de conhecimentos e recursos de partes interessadas;

CONSIDERANDO que a **UNESP** e a **ITST** possuem "Know-how" na área de Bioengenharia, e dispõem de laboratórios de pesquisa, conforme descrição do Anexo 1, bem como de profissionais em seu quadro funcional para realizar estudos de desenvolvimento de produtos/processos;

CONSIDERANDO ainda que a **UNESP** e **ITST** têm interesse em dar continuidade no desenvolvimento e industrialização de novos produtos/processos desenvolvidos no âmbito deste Contrato, de modo que possam ser comercializados e, com isso, contribuir para a evolução científica e tecnológica, em benefício da sociedade brasileira, nos termos de ajustes específicos a serem futuramente firmados;

CONSIDERANDO, finalmente, o disposto na Lei nº 10.973/2004 (Lei de Incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo), com as alterações trazidas pela Lei nº 13.243/2016 (Lei de estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação) e regulamentação do Decreto nº 9.283/2018, bem assim as previsões da

Agência UNESP de Inovação
Rua Quirino de Andrade, 215 - Centro
CEP: 01049-010, São Paulo - Estado de São Paulo - Brasil
Fone: +55 11 8827-0636 - e-mail: aun.contratos@unesp.br

Página 1 de 1



Lei Complementar Estadual (SP) nº 1.049/2008 (Lei de Incentivo à inovação tecnológica, à pesquisa científica e tecnológica, ao desenvolvimento tecnológico, à engenharia não-rotineira e à extensão tecnológica em ambiente produtivo, no Estado de São Paulo) e Decretos nº 54.690/2009 e nº 62.817/2017;

CONSIDERANDO que as Partes estão dispostas e se comprometem a emvidar seus melhores esforços para tornar possível o desenvolvimento do Projeto;

RESOLVEM as Partes firmar o presente instrumento contratual ("Contrato") cujos termos e obrigações são os seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO

1.1. O presente instrumento tem por objeto a realização de atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica, bem como o reconhecimento mútuo dos direitos e obrigações sobre propriedade intelectual resultante do desenvolvimento do projeto intitulado "Aprendizado de Máquina Aplicado ao Diagnóstico por Imagem" ("Projeto").

1.2. O Anexo I, que contém o detalhamento do Projeto, constitui integrante deste Contrato, sendo que nele encontram-se especificadas as metas, as obrigações técnicas, os prazos, materiais, métodos a serem utilizados, além de outras informações relevantes à sua execução.

CLÁUSULA SEGUNDA – DOS DIREITOS, DAS RESPONSABILIDADES E DAS OBRIGAÇÕES

2.1 Dos Direitos de Propriedade Intelectual: Qualquer invento, aperfeiçoamento, resultado, obtenção de processo ou produto, know-how, nova(s) patente(s), metodologia e inovação técnica, privilegiável ou não, oriundo da execução deste Contrato, serão de copropriedade da **UNESP** e **ITST**, conforme disposto no art. 6º, §3º da Lei nº 9.279/96.

2.1.1. Os direitos de propriedade intelectual de titularidade da **UNESP** ou da **ITST** existentes antes da assinatura deste Contrato permanecerão de propriedade exclusiva de seu titular original, ainda que utilizados na execução do objeto deste instrumento.

2.1.1.1. O titular da propriedade intelectual pré-existente, conforme mencionado no item acima, poderá conceder à outra Parte uma licença não exclusiva de uso, especificamente para o desenvolvimento das atividades do Projeto (Anexo I) e durante a vigência deste Contrato.

2.1.2. Os direitos relativos à propriedade intelectual objeto do presente instrumento pertencem aos signatários nas seguintes proporções: **50% (cinquenta por cento) para a UNESP e 50% (cinquenta por cento) para a ITST**, cabendo somente a uma das Partes efetuar o depósito do(s) pedido(s) de registro junto aos órgãos competentes, com a responsabilidade de fazer promover a menção e inclusão de todos os titulares e inventores envolvidos.

2.1.3. A conveniência, o momento e o sistema de proteção jurídica dos ativos de propriedade intelectual decorrente do resultado do Projeto no Brasil serão decididos conjuntamente pela

UNESP e pela ITST.

2.1.3.1. No caso de as Partes definirem, em comum acordo, pela proteção da propriedade intelectual, decorrente do resultado do Projeto, no exterior, a responsabilidade pela formalização de tal proteção será da ITST, sendo os respectivos custos arcados integralmente por esta.

2.1.4. Fica desde já estabelecido que as Partes deverão realizar as comunicações de uma para a outra a respeito de seus interesses relativos à proteção intelectual tratada no item 2.1.3.e subitem, por escrito e com confirmação de recebimento, sendo que, caso qualquer das Partes não tenha interesse no registro do resultado do Projeto e no respectivo reconhecimento da titularidade dos direitos de propriedade intelectual, tal Parte deverá manifestar formalmente seu desinteresse à outra Parte, renunciando expressamente ao direito de ser indicado como coproprietário do referido resultado, liberando a Parte interessada para registrar o resultado do Projeto como única titular dos direitos de propriedade intelectual.

2.1.5. Caberá à outra Parte, o encargo de prover à Parte responsável pela patrimonialização dos ativos de propriedade intelectual, conforme definido no item 2.1.2, fornecendo todos os documentos e/ou informações necessários para assegurar tal proteção da propriedade intelectual.

2.1.6. As Partes adotarão junto aos seus empregados, prepostos e/ou contratados a qualquer título ("Colaboradores") envolvidos no Projeto todas as medidas necessárias para assegurar o cumprimento do disposto neste Contrato, bem como fará com que todos os seus Colaboradores, ainda que não envolvidos no Projeto, abstenham-se de reivindicar quaisquer direitos de propriedade intelectual relacionados, direta ou indiretamente, ao Projeto e ao seu resultado.

2.1.7. As despesas concernentes à obtenção e manutenção do registro da propriedade intelectual no Brasil serão suportadas pelas Partes, na proporção de suas titularidades definida no item 2.1.2, salvo estipulação contrária.

2.1.7.1. Caso qualquer das Partes antecipe o pagamento da totalidade das despesas referidas na cláusula acima, a outra Parte realizará o reembolso do montante proporcional à sua titularidade em até 60 (sessenta) dias contados da comunicação enviada pela Parte que tiver pago as despesas solicitando o respectivo reembolso.

2.1.8. Caso uma das Partes tenha conhecimento de direito de propriedade intelectual de titularidade de terceiro, cuja utilização seja necessária para a execução deste Contrato, deverá comunicar a outra, por escrito, para que ambas avaliem em conjunto o caso a possibilidade de obtenção da respectiva licença de uso.

2.1.9. A exploração dos ativos de propriedade intelectual decorrentes do presente Contrato deverá ser objeto de instrumento específico (licenciamento, transferência de tecnologia, ou outro documento aplicável), a ser firmado entre a UNESP e a ITST.

2.1.10. Ocorrendo exploração econômica, a ITST remunerará a UNESP na proporção de 5% (cinco por cento) de sua receita líquida, a título de *royalties* sobre o valor recebido em decorrência dessa exploração.

2.1.11. As Partes obrigam-se, por si e por seus sucessores, a qualquer título, a observar a obrigação de sigilo fixada neste instrumento.

2.2. São obrigações da UNESP:

2.2.1. Providenciar a aprovação do Projeto em todos os órgãos internos, cuja manifestação favorável seja necessária à execução da pesquisa, como por exemplo: Comissão de Ética em Pesquisa, Congregação, Departamento Acadêmico etc.

2.2.2. Prestar consultoria à ITST durante a duração do Projeto, de acordo com as fases nele estabelecidas.

2.2.3. Submeter à aprovação da ITST todo tipo de publicação escrita ou falada, seja ela acadêmica ou científica, resumos de congressos interno e externo, dissertações de mestrado e teses de doutorado que estejam utilizando a mesma tecnologia que será usada no produto/processo final.

2.2.4. Registrar e armazenar todos os dados referentes ao Projeto, segundo as normas de Boas Práticas de Laboratório.

2.2.5. Se comprometer a cumprir todas as fases de responsabilidade da UNESP descritas no Projeto cumprindo os prazos estabelecidos neste.

2.3. São obrigações da ITST:

2.3.1. Gerir administrativamente os recursos obtidos e destinados ao Projeto;

2.3.2. Aceitar, sempre que possível, aluno da UNESP para estágios na empresa, remunerando-os com bolsas por tempo a ser estipulado em contrato caso a caso;

2.3.3. Reportar todos os avanços do Projeto ao pesquisador da UNESP, uma vez garantido o sigilo;

2.3.4. Realizar, às suas expensas, todas as atividades relacionadas à aprovação dos produtos e/ou processos perante os órgãos nacionais e internacionais de controle, sendo de sua responsabilidade toda e qualquer ação judicial e/ou administrativa relacionada à qualidade dos produtos/processos, incluindo-se responsabilidade perante os consumidores.

2.3.5. Garantir ao pesquisador da UNESP o direito de divulgação, publicação de artigos científicos, defesa de dissertações de mestrado e teses de doutorado que se refiram à tecnologia desenvolvida no Projeto desde que submetidos previamente à análise da ITST.

2.3.6. A ITST terá 10 (dez) dias úteis, a contar da data de recebimento do material, para dar um parecer por escrito concordando ou discordando do pedido. Caso esse prazo não seja cumprido o pesquisador terá o direito de publicar o material. Caso haja discordância a ITST terá que submeter, dentro desse tempo, justificativa por escrito solicitando uma prorrogação de tempo junto ao pesquisador da UNESP deixando explícito o prazo máximo de que necessita.

2.3.7. Fornecer treinamento e/ou orientações à equipe da **UNESP**, sempre que necessário, para que o objeto do Projeto e os resultados dele decorrentes possam atender às necessidades legais ou regulatórias de quaisquer órgãos certificadores ou fiscalizadores.

2.3.8. Executar as fases: 4, 5, 7 e 8 conforme detalhamento do Projeto.

CLÁUSULA TERCEIRA – DA COORDENAÇÃO DO CONTRATO

3.1. O coordenador deste Contrato, representante da **UNESP**, será o Prof. Dr. Rafael Plana Simões.

3.2. O coordenador deste Contrato, representante da **ITST**, será Fabrício Domingos Robim Cordeiro.

3.3. Compete aos coordenadores a apresentação de relatório circunstanciado das atividades desenvolvidas, acompanhado da prestação de contas detalhada dos recursos financeiros recebidos.

CLÁUSULA QUARTA – DA VIGÊNCIA

4.1. O presente instrumento vigorará pelo período de 05 (cinco) anos, a contar da data de sua assinatura, após o qual poderá ser prorrogado por igual período pelas Partes, através de aditamento expresso, encerrando-se automaticamente ao final desses prazos.

CLÁUSULA QUINTA – DAS CONDIÇÕES GERAIS

5.1. Este Contrato não induz qualquer relação de vínculo associativo empresarial entre as Partes, tais como *joint venture*, sociedade ou qualquer outra forma de associação não explícita, expressa e conjuntamente reconhecida pelas Partes.

5.2. As Partes se comprometem a compartilhar a autoria em publicações e propriedade intelectual decorrentes do projeto.

5.3. Alterações neste instrumento acordadas entre as Partes deverão ser obrigatoriamente descritas em um termo de aditamento.

5.4. Este instrumento vinculará e reverterá em benefício dos sucessores e dos beneficiários da transferência do mesmo pelas Partes, as quais não terão direito de transferi-lo ou quaisquer de seus poderes, funções ou obrigações sem o consentimento prévio, expresso e formal da outra Parte.

5.5. A tolerância de quaisquer das Partes na exigência do cumprimento das obrigações previstas neste Contrato não exime a outra de responsabilidade, podendo ser exigido o adimplemento da obrigação.

5.6. Fica claro e expressamente convencionado que o não exercício, por quaisquer das Partes, de direito a ela conferido pelo presente Contrato ou tolerância em impor estritamente seus direitos, incluída a eventual aceitação de uma das Partes, do atraso ou não cumprimento de quaisquer das

obrigações da outra, será considerado como mera liberalidade, não implicando em novação, renúncia ou perda dos direitos decorrentes desse inadimplemento.

5.7. Quaisquer comunicações ou solicitações previstas neste Contrato serão efetuadas por documento formal, em que seja possível e inequívoca a comprovação do recebimento, enviado para os seguintes endereços:

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" – UNESP

Agência UNESP de Inovação

Rua Quirino de Andrade, 215, 9ª andar – Centro - 01140-070 - SP/SP

A/C: Diretoria Executiva

e-mail: aun.contratos@unesp.br

ITST CONSULTORIA EM INFORMÁTICA LTDA

Rua Paracatu, 309 cjs. 41 e 48, Parque Imperial – 04302-020 – São Paulo / SP

A/C: Administrativo ITST

e-mail: administrativo@itst.com.br

5.8. Qualquer comunicação ou solicitação prevista neste Contrato será considerada como tendo sido legalmente entregue e eficaz:

- a. quando entregue em mãos a algum diretor ou funcionário responsável da Parte a quem foi dirigida;
- b. se enviada por correio, registrada ou certificada, porte pago e devidamente endereçada ao endereço mencionado acima;
- c. se enviada por correio eletrônico, desde que confirmado o recebimento pelo destinatário.

5.9. Qualquer das Partes poderá, mediante comunicação por escrito à outra Parte, alterar o endereço para o qual as comunicações ou solicitações devem ser enviadas, observando a antecedência de 15 (quinze) dias para que a informação produza seus efeitos.

5.10. O presente instrumento, juntamente com eventuais anexos e termos de aditamentos que, devidamente rubricados, fazem parte integrante do presente instrumento, contém o acordo integral entre as Partes e substituirá todo e qualquer entendimento feito anteriormente, quer por escrito, quer verbalmente.

5.11. Nenhuma das Partes será obrigada, por quaisquer termos referentes ao assunto deste Contrato, que não seja o contido neste instrumento ou conforme seja estabelecido posteriormente por escrito, assinados pelas Partes com as mesmas formalidades aqui previstas, específicas e explicitamente reconhecido como aditamento ao presente Contrato.

5.12. Se, durante a vigência deste Contrato, qualquer disposição nele contida vier a ser declarada ilegal e/ou inexecutável, tal declaração não afetará a validade e/ou exequibilidade do texto remanescente, que permanecerá em pleno vigor e efeito.

5.13. Os casos omissos relativos a este Contrato serão resolvidos pelas Partes que se comunicarão para definir as providências a serem tomadas.

CLÁUSULA SEXTA – DO SIGILO

6.1. As Partes comprometem-se a não divulgar, direta ou indiretamente, total ou parcialmente, sozinhas ou juntamente com outros, quaisquer informações confidenciais a que tiverem acesso em decorrência do presente Contrato, nem tornar disponíveis para terceiros ou mesmo utilizá-las em proveito próprio, salvo nos moldes previstos no presente instrumento.

6.2. Para os fins deste Contrato, "Informações Confidenciais" significarão todas as informações e dados de natureza confidencial, incluindo, sem restrições, todos os segredos comerciais, financeiros, econômicos e operacionais, materiais, ferramentais, equipamentos, desenhos, processos, fórmulas, projetos, produtos, custos industriais, patentes, segredos comerciais, técnicos, de engenharia, programação e outras informações técnicas ou comerciais ou "know-how", listas de clientes e fornecedores ou previsão de vendas e todas as cópias ou registros aqui incluídos, sejam eles apresentados verbalmente ou por escrito, em qualquer meio, direta ou indiretamente divulgados pelas Partes, de acordo com o Contrato ou em decorrência deste, incluindo, mas não se restringindo a todas as informações divulgadas durante as negociações anteriores a este Contrato.

6.3. As disposições desta Cláusula não se aplicam a informações confidenciais que (i) já forem de conhecimento das Partes; (ii) vieram a domínio público sem que tenham sido reveladas pelas Partes em violação aos termos da presente cláusula; (iii) devam ser reveladas de acordo com decisão judicial; contanto que as Partes tenham notificado tempestivamente a outra sobre esta decisão, permitindo que ela adote toda e qualquer medida necessária para proteger os seus direitos..

6.4. As Partes são responsáveis por seus agentes, empregados e profissionais contratados caso haja quebra da obrigação de confidencialidade, devendo a Parte infringente ressarcir a outra Parte pelos danos causados em razão da quebra de confidencialidade.

6.5. As obrigações assumidas nestas cláusulas permanecerão por 05 (cinco) anos a contar do final da vigência do presente Contrato.

CLÁUSULA SÉTIMA – DA EXTINÇÃO

7. O presente Contrato extinguir-se-á:

- a. Pelo seu cumprimento espontâneo e regular pelas Partes;
- b. Pela rescisão consensual do vínculo contratual, antes de seu termo;
- c. Pela resolução unilateral do Contrato em decorrência de atos que infrinjam os dispositivos deste instrumento contratual, sem que haja necessidade de interpelação judicial. Nesta hipótese, a resolução unilateral ocorrerá quando a parte infratora, embora notificada, deixar de sanar sua inadimplência dentro de 30 (trinta) dias, a contar da data do recebimento da notificação comunicando a infração;
- d. Em caso de liquidação, dissolução, falência ou recuperação judicial da ITST;

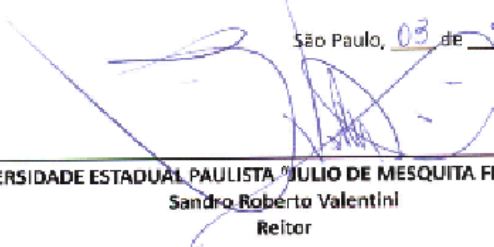
- e. A rescisão deste Contrato não implica na renúncia de uma das Partes de requerer judicialmente as Importâncias devidas pela outra Parte, em razão de eventos ocorridos a qualquer tempo.

CLÁUSULA OITAVA – DO FORO


8. Para dirimir dúvidas que possam ser suscitadas na execução e interpretação do presente instrumento fica eleito o foro da Capital do Estado de São Paulo, com exclusão de qualquer outro, mesmo privilegiado.

L por estarem assim justas e acordadas, as Partes assinam o presente instrumento em 02 (duas) vias de igual teor e para um só efeito.

São Paulo, 03 de Setembro de 2019.




UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP
Sandro Roberto Valentini
Reitor



Fabricio Domingos Robim Cordeiro
Representante da ITST Consultoria em Informática LTDA

Testemunhas:



Nome: RAFAEL PLANA SIMÕES
CPF: 220.525.788-97
Cargo: PROFESSOR ASSISTENTE DOUTOR
Docente Responsável



Nome: Leonardo Ribeiro de Aguiar
CPF: 349.466.318-11
Cargo: Líder técnico
Responsável Técnico da Empresa

APÊNDICE B – EXEMPLO DE TCLE APLICADO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012 PARA PARTICIPANTE MAIOR DE 18 ANOS

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “APRENDIZADO DE MÁQUINA APLICADO AO DIAGNÓSTICO POR IMAGEM PARA APLICAÇÃO EM PRICK TEST”, que será desenvolvido pelo aluno de Doutorado Edson Luiz Pontes Perger, com orientação do profissional Físico e Professor (a) Rafael Plana Simões do Programa de Pós-graduação Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

O objetivo dessa pesquisa é desenvolver um software (aplicativo de celular e computador) capaz de diagnosticar o Teste Cutâneo de Puntura (Prick Test) por Inteligência Artificial, que auxiliará o médico a ter um resultado mais rápido e mais preciso. Para desenvolver esse software com Inteligência Artificial eu preciso capturar uma foto da região onde será feito o Prick Test.

Para cumprirmos o objetivo dessa pesquisa, nós precisamos que autorize a captura de uma ou mais fotos da região onde o médico (a) prescreveu a realização do teste de punctura (*Prick test*). Não precisamos de seus dados e nem a foto do seu rosto, somente da foto das “picadinhas” que serão feitas onde o médico(a) indicou. Precisamos também, colocar uma identificação quadrada perto da região onde o teste foi feito para sair na foto. Podemos capturar essa (s) foto (s)?

() Sim.

() Não.

Seu benefício em participar será ajudar os pesquisadores a desenvolverem um novo método de diagnóstico por Inteligência Artificial.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu teste.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00h às 12:00h e das 13:30h às 17h, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

_____, ____/____/____
Cidade

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome: Edson Luiz Pontes Perger

Endereço: Avenida Universitária,3780 – Altos do Paraíso, Botucatu - SP

Telefone: (15) 9 8177-3847

Email: elpperger@gmail.com

Nome: Rafael Plana Simões

Endereço: Avenida Universitária,3780 – Altos do Paraíso, Botucatu - SP

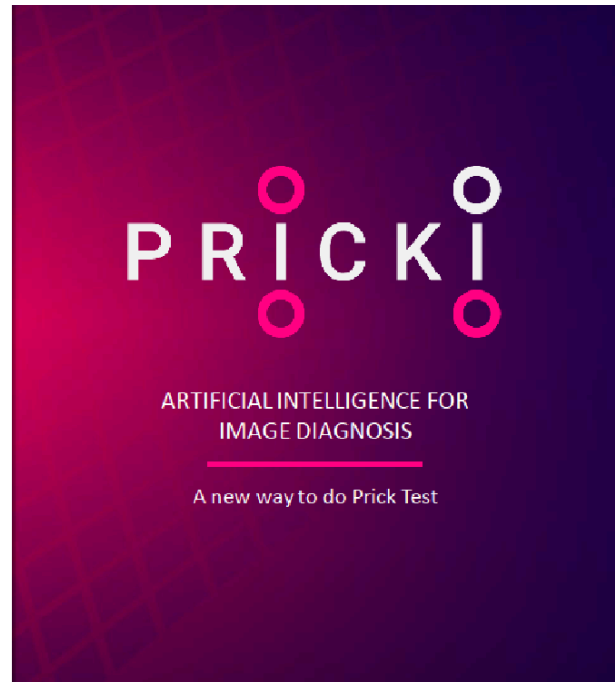
Telefone: (14) 3880-7512

Email: rafael.simoed@unesp.br

APÊNDICE C – APLICATIVOS *MOBILE* E *WEB* E SUAS FUNCIONALIDADES

AI in Allergy Tests

Edson Perger
Health Research and Development Manager

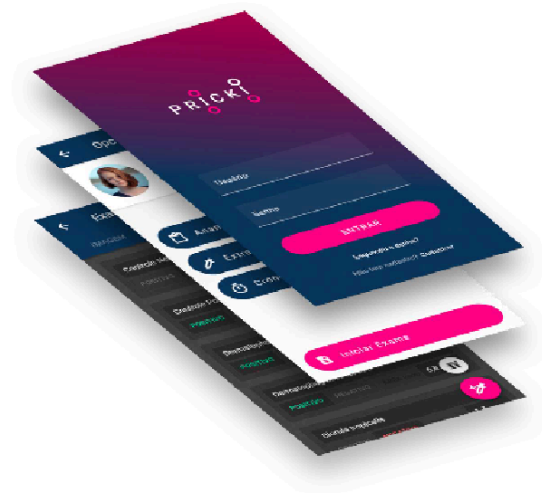


Pricki history and meaning of the name



The Pricki name origin has in its composition the terms "Prick Test" and "Artificial Intelligence", which refers to Intelligent Prick Test.

Pricki was developed under the watchful eye of Allergy and Immunology specialists, following the trend of the future in medicine, that is, bringing care in the palm of the hand with the use of Artificial Intelligence. It can be used by any specialist through the use of a smartphone, which is fully integrated with the web version for the desktop.

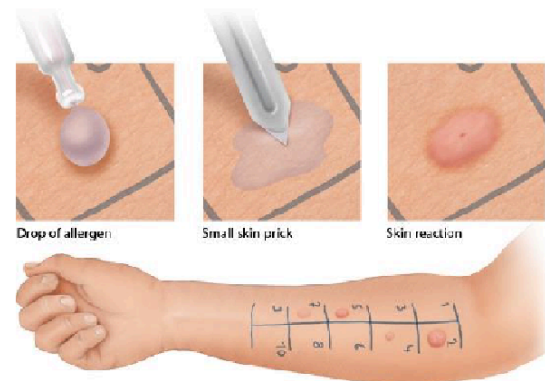


Prick Test



Objective

Developed directly for specialists in order to bring greater diagnostic precision, modernity and agility to your clinical care. Pricki is a multiplatform application that assists in the diagnosis by images of the Prick Test, focusing on the identification and measurement of wheals formed after punctures, performing these processes automatically through the use of AI. The main purpose of Pricki is to bring more agility, precision and reproducibility to the Prick Test, so that specialist doctors pay more attention to their patients.

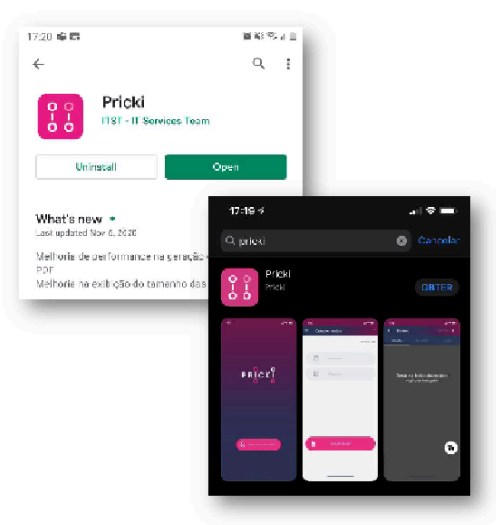


Source: <https://www.informedhealth.org/what-kinds-of-allergy-tests-are-there.2967.en.html>

© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

3

Pricki Mobile - Download



Start your experience with the Pricki smart solution

Download Pricki and get the future of Allergy testing in your hand. This app is available on the Google Play and the App Store. Your updates will also be carried out on the same platforms, so be sure to follow the update notes to use the new features that will be introduced in the future.

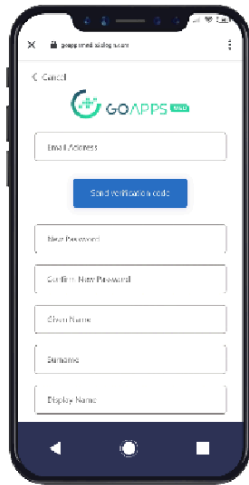


© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

4



Pricki Mobile



User Registration Screen

To register in the application, you will need, at least, the following data. After entering the Email, a verification code is sent for confirmation and then access your application.

- E-mail Address
- New Password / Confirm New Password
- Given Name / Surname / DisplayName
- Country / State / City
- Occupation

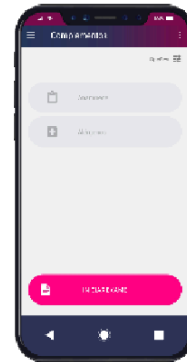
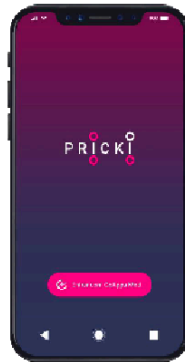
Merely illustrative images



© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

5

Pricki Mobile – Step by step



Step 1. On your app's home screen, access the login screen via the "Login with GoApps Med" button.

Step 2. At your first login you will need to register, for that, tap on "Sign Up Now". But if you already have your username and password registered, just sign in with your existing account.

Step 3. Tap "START EXAM".

© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

6

Pricki Mobile – Step by step



Step 4. Tap the "CAMERA" icon.

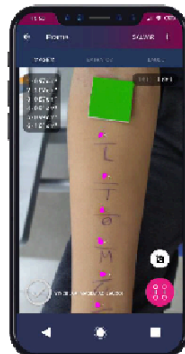
Step 5. Make sure that the Tag (green chroma key square) is properly allocated next to the formed wheals; position the camera in a way that fits all the wheals and the Tag, choose to bring the smartphone as close as possible to the skin region (15 to 30 cm away), to have a better focus and definition of the wheals limits. Capture the photo and then tap "PROCESS".

Step 6. After processing the photo, check if you can see all the wheals painted on the image and tap "SAVE" or tap "DISCARD" and capture another one.

© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

7

Pricki Mobile – Step by step



Step 7. After saving, you can label each photo using the button with the "CHECK" icon; you can also view the wheals in the image without being colored in magenta by tapping the button with the "PRICKI" logo; or you can choose to capture another photo for the same test by tapping the "CAMERA" icon. Then tap "SAVE".

Step 8. To generate the Medical Report, make sure that you are already logged in to [Pricki Web](#), click on "CLOSE ATTENDANCE". To generate the PDF with the test photos only, tap on "GENERATE PDF (PHOTOS)". To go back and continue capturing other photos, tap on "CONTINUE ATTENDANCE".

© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

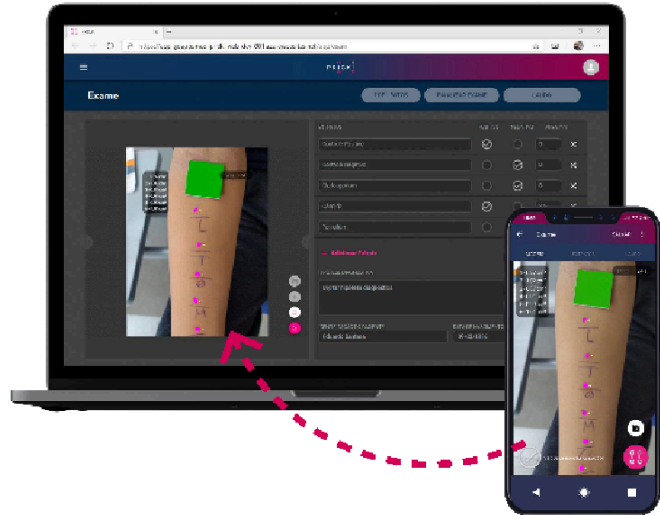
8



Pricki Mobile/Web - Step by step

After choosing "CLOSE ATTENDANCE" from step 8 on the smartphone, your images will be transferred to Pricki Web, which will provide the issuance of the personalized Medical Report with your information and your service logo, by tapping the "REPORT" button.

Expand the way your team works
Pricki supports the need for clinics and hospitals by integrating cloud computing into their processes.

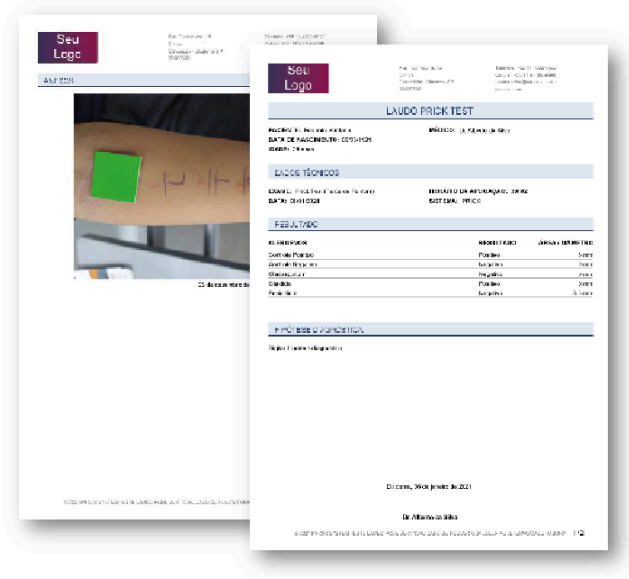


© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

9



Pricki Web – Medical Report



Create smart and differentiated Reports.

The reports are generated immediately when a attendance is finalized. The Specialist can share the digital report with the patient, and if he needs to print the document, a PDF file is generated.

© 2020 ITST Consultoria. All rights reserved

10



Why use Pricki?

- Greater accuracy in the process of measuring wheals, according to research published in JIM;
- Technology Registered as Computer Program at INPI;
- Customized and automatic Medical Report;
- Patient can take the Medical Report with the test image;
- The Specialist gains more time in patient care;
- Reduces the use of paper;
- Decreases mobility within the work environment;
- Modernization of patient service;
- Go Apps Med Platform service in the cloud (Microsoft Azure);
- Platform is ready for any other type of application;
- Worldwide innovation.

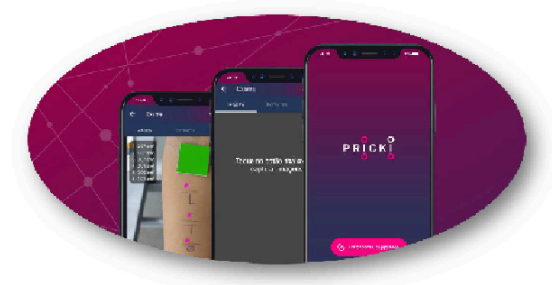


Pre-Release Version



The Pricki solution, is in its pre-launch period and is now available for download on Google Play and the App Store.

Pricki is in pre-launch due to the current precision of the solution's Artificial Intelligence, which is still in constant improvement by the ITST development team, and aims to surpass the 95% accuracy accuracy mark.



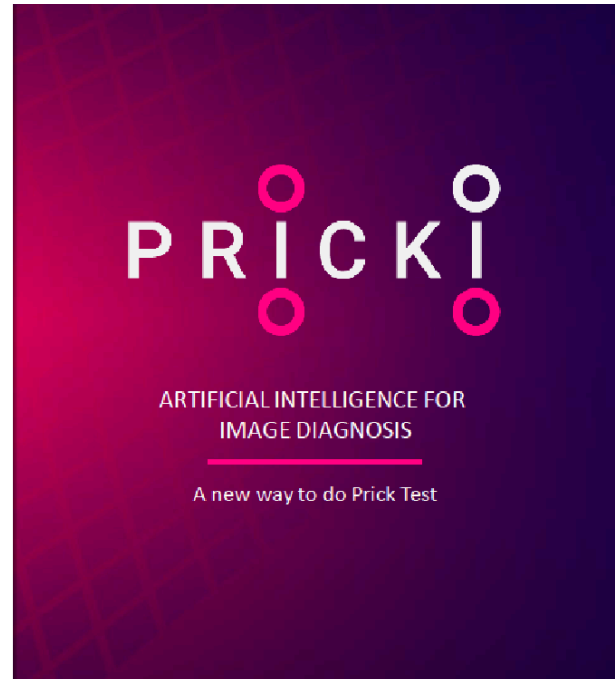
I appreciate your interest!

Contact information:

Edson Perger

+55 15 98177-3847

elpperger@gmail.com



APÊNDICE D – CERTIFICADO DE REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA
 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512021000570-8**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 13/05/2020, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: Aprendizado de Máquina Aplicado ao Diagnóstico por Imagem para Aplicação em Prick Test

Data de publicação: 13/05/2020

Data de criação: 13/09/2019

Titular(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO; EDSON LUIZ PONTES PERGER; FABRICIO DOMINGOS ROBIM CORDEIRO; JAIRO MANOEL PEDRÓZA

Autor(es): RAFAEL PLANA SIMÕES; EDSON LUIZ PONTES PERGER; FABRICIO DOMINGOS ROBIM CORDEIRO; LUCAS HECKER VASQUES; RAMON HERNANY MARTINS GOMES

Linguagem: PYTHON; SHELL SCRIPT

Campo de aplicação: SD-06; SD-08

Tipo de programa: IA-01; TC-03

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:
 7744c6b951412ea97ad85e137cd0008bc5015b1f22c69e79d06611a216397fe4b750f4d42a4610b7513da9c5e065d8143
 352287fa247419083f3130b39d8dbfb

Expedido em: 30/03/2021

Aprovado por:
 Carlos Alexandre Fernandes Silva
 Chefe da DIPTO