



Fundação José Bonifácio de Andrada – FUNJOBE
Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME

Ensaio Clínico Comparativo para Viabilidade do
Dispositivo Médico Progenos®

Marco Aurélio Bernardes de Carvalho

Ronaldo Martins Ferreira

Beatriz Guido Cruz Machado Fonseca

Outubro 2024

Índice

1.	Resumo.....	3
2.	Objetivo.....	3
2.1	Objetivo estratégico da empresa.....	3
3.	Introdução.....	3
4.	Resultados Obtidos.....	6
5.	Material e Métodos.....	9
5.1	Da inserção de outro centro de pesquisa.....	11
5.2	Análise de Risco.....	11
6	Resultados Esperados e Justificativa.....	13
6.1	Resultados Esperados.....	13
6.2	Justificativa.....	13
7	Parceria e Propriedade Intelectual.....	14
7.1	Parceria.....	14
7.2	Informações Adicionais do Parceiro Nanotimize®.....	14
7.3	Estrutura de P, D & I.....	15
7.4	Propriedade Intelectual.....	15
7.5	Registro.....	16
8	Orçamento e Cronograma.....	16
8.1	Orçamento.....	16
9	Referências Bibliográficas.....	19

1. Resumo

Esse estudo visa à junção de expertises de centros reconhecidos e parceiros com a Nanotimize® - para a construção de uma nova proposta para a realização de exames. O principal objetivo desse estudo é avaliar a aplicação de uma técnica analítica para a determinação de biomarcadores de interesse terapêutico de forma não-invasiva. A técnica analítica proposta é a espectrofotometria de infravermelho próximo associado a inteligência artificial, onde serão gerados os dados brutos para posterior construção de métodos de calibração multivariada que serão comparados com os métodos atualmente utilizados na rotina de trabalho de laboratórios (padrão ouro) que utilizem processos e requisitos de qualidade reconhecidos, aprovados pela nossa equipe. Os resultados esperados são os novos métodos de análise para um conjunto de biomarcadores de interesse médico.

2. Objetivo

Desenvolvimento de métodos analíticos por meio de calibração multivariada com dados obtidos por espectrofotometria de infravermelho próximo para a determinação quantitativa de biomarcadores de interesse terapêutico de forma não-invasiva e não dolorosa utilizando a palma da mão.

2.1 Objetivo estratégico da empresa

Levar o suporte a saúde ao alcance de todos. Disponibilizar o equipamento ao mercado de saúde comercialmente, pensando especialmente em pacientes de urgência e emergência, mas também para populações de acesso venoso difícil, populações longínquas ou que sofrem com a falta de acesso ao sistema de saúde, bem como o uso por clínicas, hospitais, consultórios e até órgãos públicos, quando do interesse de resultados rápidos, confiáveis, que não geram lixo, dor ou necessidade de punção venosa.

3. Introdução

Um dos objetivos em análises clínicas é o estabelecimento das condições de saúde de pessoas por meio da determinação da concentração de biomarcadores específicos. McMurdy et al. descreve métodos utilizando técnicas ópticas, elétricas e acústicas na determinação da quantidade total de hemoglobina no

sangue e realiza uma comparação entre vários métodos não-invasivos. Thomas Blank descreve métodos de calibração com o objetivo de determinar de forma não-invasiva, analitos de interesse médico diretamente no sangue fazendo uso de técnicas espectrofotométricas na região do infravermelho próximo. A patente US 7.050.847 descreve um método não-invasivo para monitorar condição biológica no fluido corporal humano por meio da medição da impedância e a patente US 2015/0112170 relata dispositivo e método para medição de forma não-invasiva de parâmetros fisiológicos utilizando radiação terahertz diretamente no tecido biológico para monitorar o diabetes (tipo I e II). Amaral realizou extensa revisão bibliográfica sobre métodos multiparamétricos para a determinação de glicose no sangue descrevendo as limitações e possibilidades de desenvolvimento futuro. Sakudo et al. demonstrou como sistemas de análise não-invasivos, associados a técnicas de análise multivariada de dados, podem ser utilizadas como ferramenta valiosa no diagnóstico da síndrome da fadiga crônica. Uma lista de artigos científicos que subsidiam a base do conhecimento para o desenvolvimento desse estudo é encontrada no item 8 Referências Bibliográficas.

O desenvolvimento de métodos analíticos via calibração multivariada traz em seu bojo a necessidade de conhecimento de uma Ciência relativamente nova na área da Química Analítica denominada Quimiometria. A Quimiometria pode ser definida como a aplicação de métodos matemáticos e estatísticos, assim como de lógica em química, para extrair a maior quantidade possível de informação química relevante das análises realizadas e, também, para planejar e/ou selecionar experimentos de forma otimizada.

Os métodos utilizados em quimiometria foram inicialmente desenvolvidos em outras disciplinas, principalmente na economia e na psicologia, sendo, posteriormente, aplicados a pesquisas voltadas para o tratamento de dados químicos, gerando uma nova área dentro da química analítica. Isso se deu após a segunda metade dos anos 60, com o surgimento de métodos instrumentais computadorizados para a análise química, o que promoveu a geração de uma grande quantidade de dados. Até este período, os químicos baseavam suas decisões em uma pequena quantidade de dados que, na maioria das vezes, eram obtidos de forma lenta e dispendiosa. A partir dos anos 60, com a grande quantidade de métodos instrumentais capazes de gerar dados de forma rápida e

com menor esforço, houve a necessidade de desenvolvimento de ferramentas de análise capazes de processar e extrair informações relevantes desse conjunto. Foi então, que teve início a pesquisa e utilização dos métodos matemáticos e estatísticos que acabaram resultando nessa nova área denominada Quimiometria.

Desde o surgimento da Quimiometria até os dias de hoje foram desenvolvidos muitos métodos que tem tornado possível o processamento e a interpretação de dados que antes seriam impossíveis de serem avaliados. Um exemplo importante do sucesso da utilização dessas ferramentas são as análises realizadas na região do infravermelho próximo (NIR), as quais, sem a utilização de modelos de calibração multivariada (modelos quimiométricos) não apresentariam possibilidades para determinações quantitativas.

Com o crescimento das pesquisas nesta nova área de conhecimento, muitas ferramentas matemáticas foram desenvolvidas ao longo dos últimos 30 anos, visando o tratamento de um conjunto de dados cada vez maior e mais complexo, apresentando soluções que são dependentes dos objetivos de cada estudo bem como de suas aplicações específicas. Para melhor compreensão a Quimiometria pode ser dividida em algumas frentes de aplicação:

- Processamento de sinais analíticos;
- Planejamento e otimização de experimentos;
- Reconhecimento de padrões e classificação de dados;
- Calibração multivariada.

Certamente, a principal linha de pesquisa e aplicação da Quimiometria dentro da Química Analítica é a calibração multivariada, com a construção de modelos de regressão a partir de dados de primeira ordem, os quais são dados que podem ser representados através de um vetor para cada amostra. Um exemplo de dados de primeira ordem é a análise por espectroscopia de infravermelho próximo, pois neste caso, gera-se um vetor (espectro) por amostra. Importante mencionar que outras frentes de aplicação têm conseguido destaque nesta área do conhecimento, como por exemplo o tratamento de dados com arranjos multidimensionais no formato de hipercubos exigindo procedimentos e protocolos

matemáticos mais sofisticados. Esse último não será abordado aqui pois não faz parte do escopo desse estudo.

A calibração pode ser definida como uma série de operações que estabelecem, sob condições específicas, uma relação entre medidas instrumentais e valores para uma propriedade de interesse correspondente, ou seja, através das análises de um conjunto de amostras de calibração, no qual o(s) valor(es) das propriedades de interesse seja(m) conhecido(s), busca-se encontrar uma função matemática que correlacione a resposta instrumental com a(s) propriedade(s) de interesse(s), de modo que, após a etapa de calibração, amostras desconhecidas possam ter a propriedade de interesse determinada através da análise instrumental empregada.

Na calibração multivariada, mais de uma resposta instrumental é relacionada com a propriedade de interesse e nestes métodos, a análise pode ser realizada mesmo na presença de interferentes, desde que estes estejam presentes nas amostras utilizadas para a construção do modelo de calibração. Neste tipo de calibração, também podem ser feitas determinações simultâneas e análises mesmo sem resolução completa dos sinais experimentais. Atualmente, o método de calibração multivariada mais empregado é o método dos Mínimos Quadrados Parciais (PLS – do inglês, Partial Least Squares) , um dos quais será utilizado na obtenção dos modelos de calibração durante a realização desse estudo. Todos os modelos construídos são validados através de validação-cruzada, que consiste em retirar uma ou mais amostras do conjunto de calibração, construir o modelo com as restantes e prever o valor desta amostra que havia sido retirada. Este procedimento é repetido até que todas as amostras de calibração sejam retiradas uma vez e os valores previstos são comparados com a propriedade de interesse naquela amostra.

4. Resultados Obtidos

Até o presente momento foram realizados diversos estudos com uma população correspondente de mais de 1000 (mil) indivíduos. A última fase do estudo realizado com uma população de aproximadamente 500 sujeitos permitiu à Nanotimize aprofundar seu conhecimento na aplicação da tecnologia com vista a solucionar uma dor presente nos clientes. Durante a realização desse estudo, foram obtidos diversos modelos de calibração para os biomarcadores descritos no

Anexo IV – Lista de Biomarcadores, totalizando 15 marcadores, a Tabela 1 abaixo apresenta um conjunto de marcadores extraídos do Anexo IV a título de exemplificação.

Tabela 1: Relação dos biomarcadores estudados.

Hematológico	Bioquímico	Macronutrientes
Hematócrito	Ferritina	Vitamina D (Calcidiol/25-hidroxi vitamina D)
Hemoglobina		
Hemácia		

Os gráficos apresentados nas Figuras 1 a 5 mostram os resultados obtidos na construção dos modelos de calibração para os biomarcadores destacados na Tabela 1. Vale ressaltar que os dados brutos foram submetidos a processos de *Data cleaning*, os quais foram responsáveis pela diferença na quantidade de indivíduos a ser trabalhada por cada biomarcador.

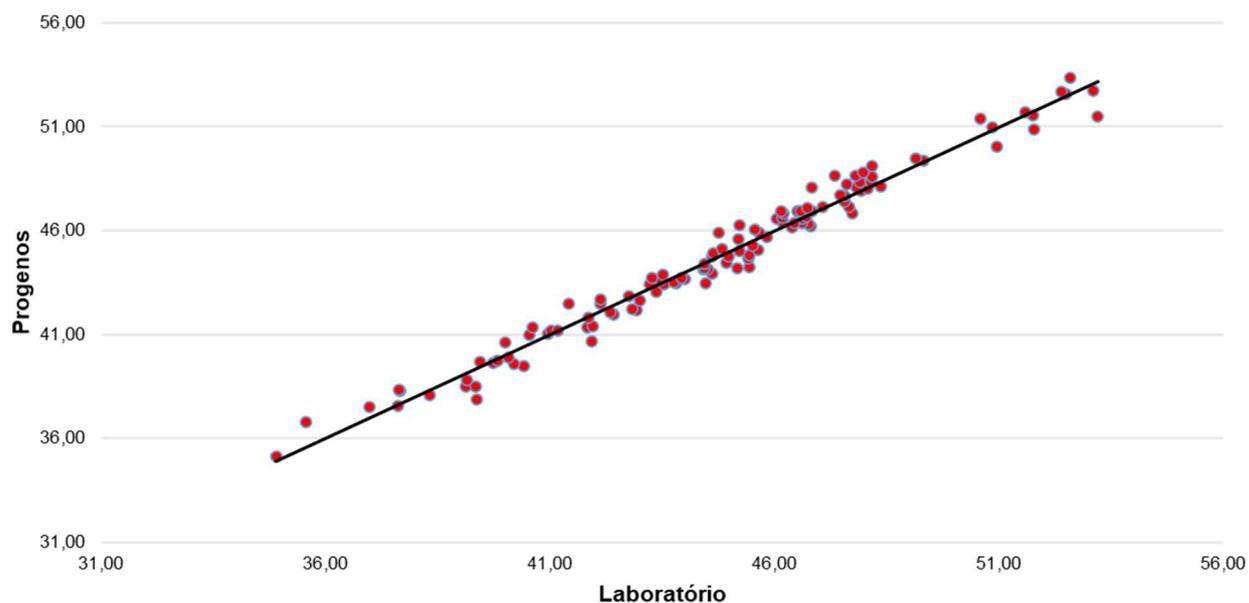


Figura 1: Resultado do modelo de calibração para o marcador Hematócrito. Quantidade de indivíduos: 96.

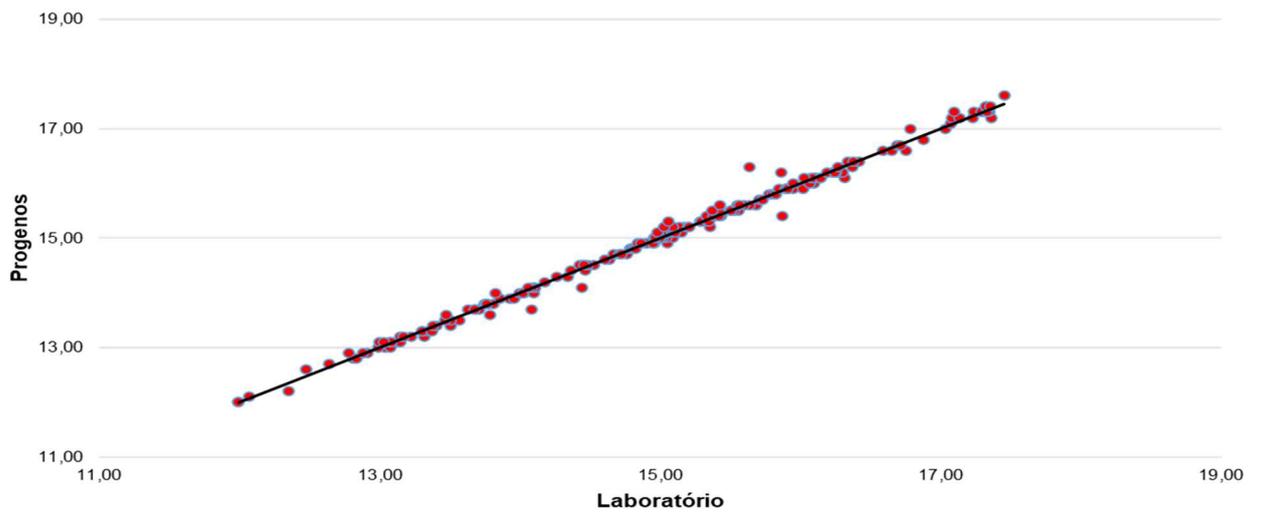


Figura 2: Resultado do modelo de calibração para o marcador Hemoglobina. Quantidade de indivíduos: 94.

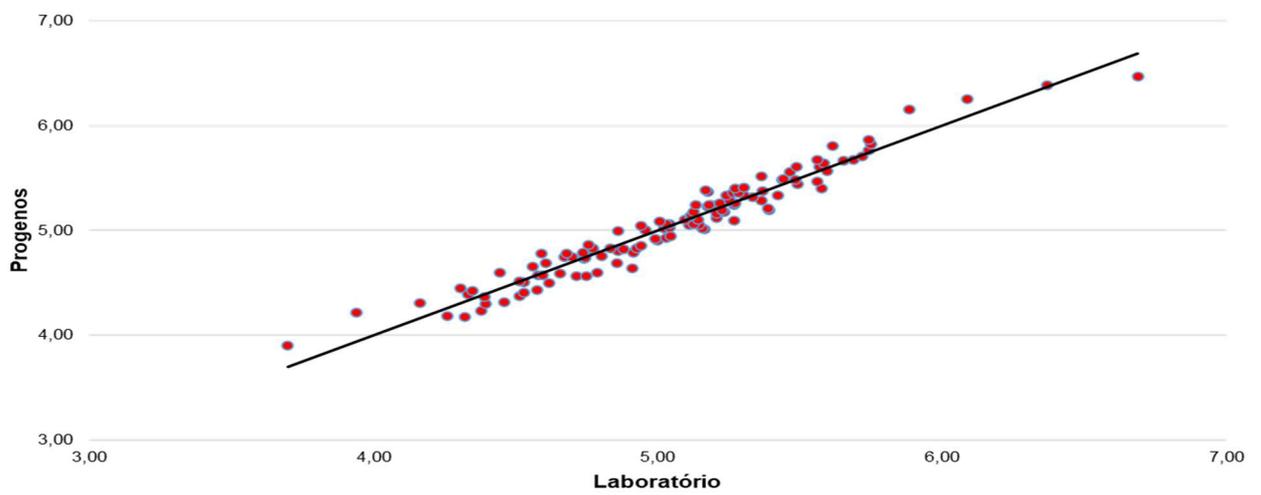


Figura 3: Resultado do modelo de calibração para o marcador Hemácia. Quantidade de indivíduos: 96.

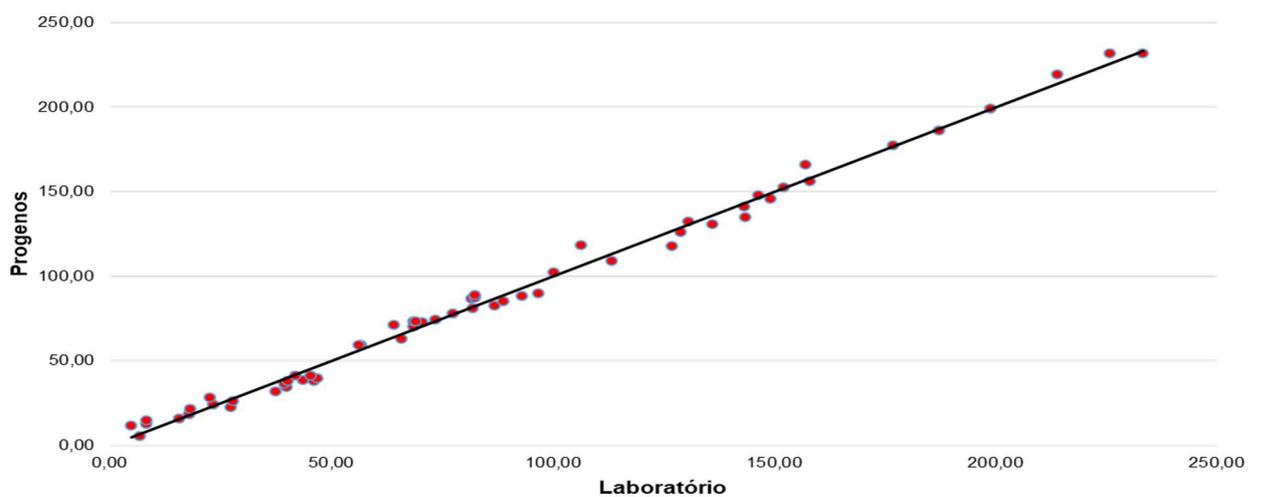


Figura 4: Resultado do modelo de calibração para o marcador Ferritina. Quantidade de indivíduos: 58.

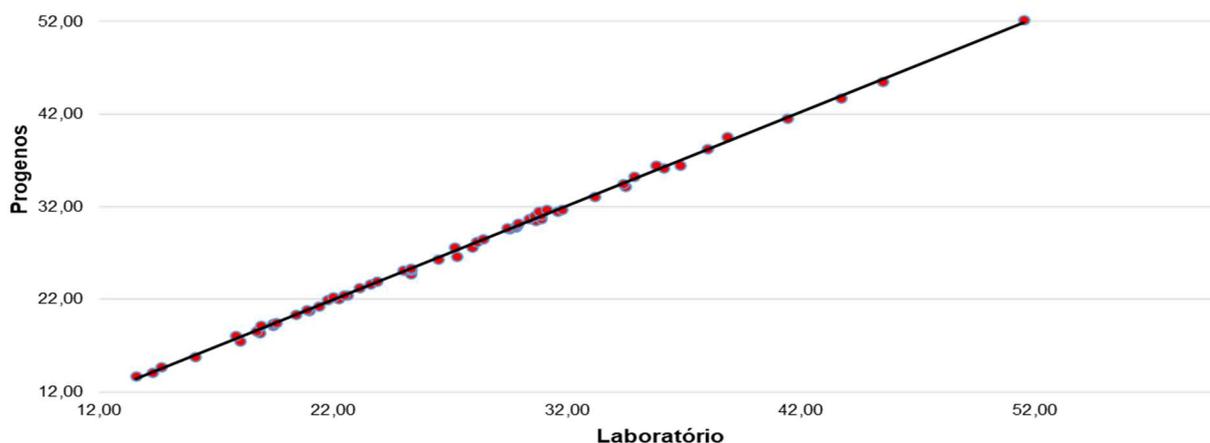


Figura 5: Resultado do modelo de calibração para o marcador Vitamina D. Quantidade de indivíduos: 62.

5. Material e Métodos

O **Tabela 2** mostra a relação dos biomarcadores selecionados e que serão objeto deste estudo junto aos laboratórios designados pelo mesmo. Vale ressaltar que caso o centro inserido na pesquisa tenha alguma sugestão de inserção de novo parâmetro, o mesmo será avaliado pela equipe da Nanotimize[®], e se oportuno, inserido no estudo com o centro em questão. Para a construção dos modelos de calibração serão necessários a obtenção dos valores de concentração dos biomarcadores por meio dos atuais métodos, aqui denominados métodos referência e também do registro dos dados por meio do sensor Progenos[®] simultaneamente a coleta das amostras de sangue (n=5.000 voluntários) conforme detalhado no protocolo – **ANEXO II – Protocolo de Coleta**. Ressalta-se, novamente, que os valores referências serão obtidos pelo laboratório vinculado ao Centro Acadêmico Multiprofissional Dr. Agostinho Paolucci – CAM FAME, situado na Rua José Francisco Paes, 320 – Bairro Boa Vista – Barbacena – MG, enquanto os instrumentos, os sensores, serão disponibilizados pela empresa Nanotimize[®]. Todos os sujeitos envolvidos no estudo, voluntários, pesquisadores e colaboradores, seguirão as diretrizes do **ANEXO VI – Protocolo de Higienização e Segurança Progenos[®]**. Vale ressaltar que todos os voluntários do estudo deverão concordar com todas as informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, encaminhado ao Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) (**ANEXO III – TCLE**) o qual já está aprovado pelo CEP e poderá ser aplicado de forma imediata para o início desse estudo.

Tabela 2: Relação dos biomarcadores eleitos para este estudo.

Série A	Série B	Série C
Hemograma	TGO	Colesterol Total
Glicemia	TGP	Triglicerídeos
Ureia	Gama GT	HDL
Creatinina	Sódio	LDL
Bilirrubina total	Potássio	VLDL
Bilirrubina direta	CPK	
Bilirrubina indireta	CPK-MB	
TGO	Troponina	

O desenho do estudo é parte fundamental para o sucesso. Enquanto os laboratórios do estudo serão responsáveis pela obtenção do conjunto de dados aqui denominado de invasivos/convencionais, para cada amostra de sangue coletada, a Nanotimize® será a responsável pela obtenção dos resultados através da tecnologia Progenos®. Os dois blocos de dados serão processados e comparados de acordo com os protocolos de análise estatística conforme especificado na referência EP9 A2 por meio do programa EP Evaluator 11 (Data Innovations) e complementados com testes t de Student pareados (R). Estima-se a necessidade de adquirir dados correspondentes a 5.000 indivíduos para a fase de calibração e apuração do equipamento, sendo que esse número pode ser maior ou menor dependendo do biomarcador e seus respectivos resultados e desempenhos.

Os resultados obtidos pela tecnologia Progenos® farão uso da calibração multivariada conforme descrito no item “2.1” (Calibração Multivariada) da introdução desse estudo. Os procedimentos de calibração dos métodos, que serão aplicados neste estudo, não estão limitados aqueles descritos na literatura científica atual^{1,2}, mas novos algoritmos foram desenvolvidos especificamente objetivando encontrar métodos mais robustos que os atuais publicados na literatura e que são propriedades da Nanotimize®.

¹ Sakudo, A. *et al.*, “Non-invasive prediction of hematocrit levels by portable visible and near-infrared spectrophotometer”, *Clinica Chimica Acta*, 408, (2009) 123–127.

² Yoshida, S. *et al.*, “Optical screening of diabetes mellitus using non-invasive Fourier-transform infrared spectroscopy technique for human lip”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 76, (2013), 169– 176.

5.1 Da inserção de outro centro de pesquisa

A ideia é que este seja um estudo multicêntrico, pois nosso objetivo com as parcerias é ampliar o N de pacientes, buscando uma população mais heterogênea possível em gênero, idade, raça e comorbidades. Importante ressaltar que, para participar desta fase do estudo o paciente será submetido a outros exames de laboratório, diferentes dos quais já havia se dirigido a fazer. Sendo assim, o paciente que já irá se dirigir ao laboratório ou hospital para realização de seus exames de rotina será convidado, no mesmo momento da coleta de sangue, a colocar a sua mão em cima do aparelho Progenos[®] (por 2 minutos). Desta forma, se ele não for realizar todos os exames do quadro 2 acima citado, será solicitado autorização para a realização dos exames adicionais que constam na Tabela 2 acima. Por isso, entendemos que para alguns analitos, pode haver necessidade de estendermos o N de pacientes estudados considerando que para alguns pacientes não serão realizados todos os exames especificados a Tabela 2. Além disso, no ato da coleta, o mesmo receberá a explicação quanto ao estudo e somente participará caso assine e esteja de acordo com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Através deste também pediremos acesso aos exames de sangue que o mesmo está coletando naquele momento no laboratório, ressaltando que não serão coletados exames de sangue adicionais para o estudo nem serão utilizados histórico de exames anteriores sem a concordância do paciente.

5.2 Análise de Risco

Pode ser encontrado na literatura científica muitos trabalhos que objetivam substituir os métodos invasivos de análise por métodos não-invasivos fazendo uso de espectrofotometria de infravermelho^{3,4}. A luz emitida pelo aquisitor de dados Progenos[®] e que atinge uma área amostral entre 10 e 20 mm², na superfície do corpo do indivíduo (a pele do centro da mão), está compreendida entre 850 e 2500nm dentro do espectro eletromagnético, sendo o tempo de exposição entre 2 e 2,5 minutos. Portanto, os riscos aos quais os voluntários serão expostos considerando a área amostral, a faixa espectral e o tempo de exposição, são

³ Azizian, H, *et al*, "Application of the non-invasive FT-NIR spectroscopy method to determine the body fat content in humans", *Lipid Technology* (2014), 26(4), 87.

⁴ Keehn, B., *et al*, "Functional connectivity in the first year of life in infants at-risk for autism: a preliminary near-infrared spectroscopy study" *Frontiers in Human Neuroscience* (2013), 7, (444), 1, doi:10.3389/fnhum.2013.00444.

irrelevantes. O instrumento Progenos® já possui a certificação do INMETRO e ANVISA que garante que a fonte emissora de luz não oferece risco ao indivíduo. A Figura 6 mostra o desenho do instrumento que será utilizado durante a coleta dos dados.



Figura 6: Instrumento/aquisitor de dados que será utilizado na coleta.

Josse⁵ *et al.* publicou um trabalho cujo objetivo foi a determinação quantitativa de gordura premenopausal em mulheres jovens com sobrepeso e obesas por meio da técnica não-invasiva FT-NIR (*Fourier Transformed-Near Infrared*) sendo o DXA (*Dual-energy X-ray Absorptiometry*) utilizado como método referência. Neste estudo foram recrutadas 52 voluntárias jovens na faixa etária de 19-45 anos e com variação na relação massa área corporal entre 27 e 40 kg/m² e o coeficiente de correlação encontrado entre as duas técnicas foi de $r=0,95$ com $P<0,001$.

O trabalho apontado acima é um dos exemplos encontrados na literatura indicando que a técnica de espectrofotometria de infravermelho é segura e não oferece quaisquer riscos à saúde das pessoas que serão recrutadas para a realização do estudo descrito neste documento.

Vale ressaltar que para este estudo os voluntários serão recrutados a partir

⁵ Josse, A. R., *et al* "Body Fat Content Determination in Premenopausal, Overweight, and Obese Young Women Using DXA and FT-NIR", *Obesity* (2011) 19, 1497–1502. doi:10.1038/oby.2011.39.

de um protocolo dentro da rotina de trabalho já implantada nos atuais procedimentos do Centro Acadêmico Multiprofissional Dr. Agostinho Paolucci – CAM FAME, situado na Rua José Francisco Paes, 320 – Bairro Boa Vista – Barbacena – MG. Portanto, a única alteração no procedimento atual o qual cada voluntário será submetido compreende a coleta de dados por espectrofotometria de infravermelho por meio de instrumentos simples onde o voluntário irá colocar a sua mão por um período inferior a 2 minutos.

6 Resultados Esperados e Justificativa

6.1 Resultados Esperados

Espera-se no final desse estudo obter um conjunto de métodos de análise via calibração multivariada com capacidade de quantificar os biomarcadores selecionados e descritos na Tabela 2.

6.2 Justificativa

A detecção de alterações nos estados de saúde das pessoas que caracterizam alguma patologia, em particular em suas fases iniciais tem sido um foco central da investigação médica e da comunidade científica durante décadas. Grandes esforços têm sido aplicados nos últimos anos para extrair informações e realizar diagnósticos mais precisos a partir de análises físicas ou químicas de tecidos e outras amostras oriundas do corpo humano ainda de forma invasiva. Contudo, há diversos relatos na literatura de autores que procuram obter o mesmo nível de informação para diagnosticar por meio de análise não-invasiva e encontrar o estado de saúde de uma população.

Evidente são os ganhos obtidos por meio da aplicação de técnicas não-invasivas considerando o tempo de resposta para a obtenção dos resultados, reduzidos a alguns minutos quando comparados aos métodos convencionais, a diminuição na quantidade de resíduos gerados, a mobilidade do instrumento dentro de um conceito de atendimento *in house* e *point of care*, a possibilidade de implementação de sistemas de acompanhamento do paciente pela obtenção do perfil de marcadores relevantes ao longo do tempo, entre outros benefícios. Entretanto, a validação de métodos de análise aplicando técnicas não-invasivas demanda a necessidade de estudos aprofundados respeitando os requisitos mínimos para se obter a confiabilidade necessária para uso em rotina de métodos

dessa natureza. (utilizando referências reconhecidas mundialmente no meio laboratorial) para uso em rotina e tomada de decisão clínica baseada em métodos dessa natureza.

Uma vez vencida as barreiras técnicas que garantem a acurácia dos métodos propostos tornam-se natural a realização de estudos de viabilidade econômica que leve em consideração quais os retornos de investimentos que podem ser obtidos pelo uso de técnicas não-invasivas tanto para os parceiros envolvidos neste estudo quanto para o usuário final e a sociedade.

7 Parceria e Propriedade Intelectual

7.1 Parceria

A parceira que está sendo estabelecida na realização desse estudo visa, acima de tudo, a junção de fortes competências em duas áreas distintas para solucionar uma questão de interesse mútuo. As competências, uma na área de análises clínicas laboratoriais e a outra na aplicação de métodos analíticos rápidos, objetiva a validação de métodos analíticos por meio da calibração multivariada de forma não-invasiva. O resultado esperado dessa parceria é a obtenção de um modelo de negócio que possa ser atrativo para as partes envolvidas ao longo do tempo trazendo benefícios para todos os colaboradores, parceiros (previamente acordados) e a sociedade.

7.2 Informações Adicionais do Parceiro Nanotimize®

A Nanotimize® foi fundada em 2008 com o objetivo de ser referência em estudos focados em previsibilidade de análises quimiométricas e desenvolvimento de produtos e processos para as indústrias de transformação química, farmacêutica e saúde. Desde sua concepção, a Nanotimize® tem se especializado em aplicar tecnologias focadas em atender a demanda por serviços altamente qualificados na cadeia de desenvolvimento e produção da indústria farmacêutica atendendo as demandas específicas em química analítica. Muito antes de seu início, os fundadores vêm desenvolvendo forte *know-how* neste tipo de serviço, gerando forte sinergia com as necessidades dos clientes e vencendo os desafios enfrentados com excelência e comprometimento. Deste modo, a missão da empresa é atender com excelência as demandas tecnológicas necessárias ao lançamento de novos produtos e serviços para o setor farmacêutico e da saúde,

promovendo o alto crescimento e competitividade do setor, garantindo a qualidade exigida pelos órgãos reguladores.

A empresa possui uma equipe de profissionais altamente capacitados, com pós-doutores, doutores e engenheiros, que atuam desde o início da cadeia de P&D até etapas de transferência de tecnologia em estudos de desenvolvimento de novos produtos, manutenção e otimização de produtos maduros no mercado.

No ano de 2009 a empresa participou do Programa Prime - Primeira Empresa Inovadora – coordenado pela FINEP através do agente operacional CIETEC, baseado na Universidade de São Paulo, USP, obtendo recursos necessários para alavancar o negócio que se iniciava.

Em 2019 a Nanotimize foi vencedora da chamada pública Sebrae Encontro com investidores na Feira do Empreendedor que ocorreu entre os dias 5 a 8 de outubro na categoria de impacto social.

Em 2022 apresentamos um pôster com nossos resultados iniciais no congresso americano da AACC (*The American Association for Clinical Chemistry*), em Chicago, apresentando grande repercussão e aceitação da classe acadêmica e científica da área laboratorial presente.

7.3 Estrutura de P, D & I

A Nanotimize® conta com uma área de laboratório de pesquisa e administrativa/comercial estratégica localizada na cidade de Itapira, Estado de São Paulo. A atual localização dentro da região metropolitana de Campinas e de uma das principais universidades do país a Unicamp, tem propiciado a Nanotimize® absorver cada vez mais mão-de-obra altamente especializada para atender as suas demandas. A empresa utiliza laboratórios parceiros referência de alta tecnologia para a realização de projetos de alta complexidade, como o Laboratório Analítico de Insumos Farmacêuticos (LABELO), da PUC-RS, o Laboratório de Recursos Analíticos e de Calibração (LRAC), da FEQ – Unicamp, e o Centro de Qualidade Analítica Ltda., o Laboratório de Quimiometria em Química Analítica, também em Campinas/SP e os laboratórios do Instituto de Química da Universidade Federal de São Carlos/SP entre outros.

7.4 Propriedade Intelectual

A propriedade intelectual envolvida durante a realização desse estudo não está no escopo dessa parceria. As patentes requeridas pela Nanotimize®, que garantem o direito de exploração comercial das aplicações em questão, estão no prazo de sigilo e protegido pelas leis de propriedade industrial vigentes no Brasil e tratados de cooperação internacionais junto ao PCT/WIPO - *Patent Cooperation Treaty/World Intellectual Property Organization*.

7.5 Registro

O equipamento e sua tecnologia possuem registros nacionais da ANVISA e INMETRO consecutivamente conforme **Anexo IV** Acordo de Cooperação Técnica e outras Avenças

8 Orçamento e Cronograma

8.1 Orçamento

Os recursos necessários para a realização deste estudo serão alocados pelas partes parceiras de forma indireta e indireta.

Os aportes indiretos correspondem à disponibilização de colaboradores tanto da FUVS quanto a Nanotimize®, materiais e outros recursos que já fazem parte da rotina de trabalho das partes. A FUVS e o Centro Acadêmico Multiprofissional Dr. Agostinho Paolucci – CAM FAME, situado na Rua José Francisco Paes, 320 – Bairro Boa Vista – Barbacena – MG irão disponibilizar a sua infraestrutura hospitalar e laboratorial dentro de um ambiente apropriado para a coleta dos dados. A Nanotimize® irá disponibilizar 2 colaboradores que irão orientar os operadores do equipamento Progenos® durante toda a realização da coleta de dados bem como 4 conjuntos que contemplam o equipamento propriamente dito, carrinho de transporte e notebook com cabo e sistema de conexão móvel de internet para a coleta dos dados.

Os aportes financeiros diretos pela Nanotimize® estão especificados no ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICA E OUTRAS AVENÇAS – e irão custear os exames de sangue convencionais que estão fora da rotina usual do hospital e, portanto, não especificados nos pedidos médicos. Adicionalmente a Nanotimize® irá disponibilizar bolsas de estudos para estudantes que irão operar os equipamentos sob a supervisão de seus colaboradores.

Todos os treinamentos necessários serão dados pelos técnicos da Nanotimize® até segurança dos operadores em utilizar as máquinas. Os laboratórios parceiros nas coletas de dados e amostras de sangue, que serão usadas como padrão ouro, serão convidados a participar de uma auditoria simplificada de processos e requisitos de qualidade, de modo a garantir sinergia e confiabilidade das informações suportadas para a calibração da tecnologia. As equipes também serão solicitadas a fazer reportes periódicos semanalmente dos resultados e informações dos pacientes participantes - individualmente de acordo com a rotina e *modus operandi*.

O cronograma físico e orçamento para o estudo está apresentado abaixo e detalha as atividades e responsabilidades de cada parte parceira neste estudo.

Orçamento – período de Fevereiro 2023 a Fevereiro 2024

Descrição	Valor
Custeio	
Recursos humanos – 1 supervisor e 4 bolsistas	R\$ 25.000,00
Análises/exames de sangue invasivo	R\$ 200.000,00
Infraestrutura	
4 - Kit Progenos*	R\$ 30.000,00
Processamento em nuvens análise não invasiva	R\$ 50.000,00
Total	R\$ 305.000,00

* Cada kit contém: 1 carrinho em material de aço inoxidável, 1 notebook marca Dell, 1 modem de dados móveis da provedora Claro e 1 instrumento Progenos®

Cronograma Físico - período de setembro de 2024 a agosto de 2025

Etapas	Responsabilidade	Período
Etapa pré-operação		
Seleção de bolsistas	FUVS/ HCSL	Outubro/novembro de 2024
Treinamento bolsistas	HCSL/Nanotimize	Outubro/novembro de 2024
Etapa Clínica		
Coleta de sangue/análises clínicas	HCSL /Nanotimize	Novembro 2024 a março de 2025
Coleta de dados PROGENOS	Nanotimize	Novembro 2024 a março de 2025
Emissão dos resultados - métodos invasivos	HCSL	Novembro 2024 a março de 2025
Etapa de Análise		
Análise estatística	Nanotimize	Janeiro 2024 a Maio de 2025
Análise dos resultados PROGENOS	FUVS/HCSL/Nanotimize	Janeiro 2024 a Maio de 2025
Relatórios de acompanhamento - bimestrais	Nanotimize	Novembro 2024 a março de 2025
Fechamento do Projeto		
Apresentação dos resultados	FUVS/HCSL/Nanotimize	Junho/Julho/2025
Submissão dos resultados para o CEP	Nanotimize	Julho/2025 a Agosto/2025

9 Referências Bibliográficas

- Anderson, C. et al., "Special Issue: Multiway Analysis" Journal of Chemometrics Eds., vol. 14, 2000.
- Anderson, C. A., Bro, R., "The N-way Toolbox for MATLAB", Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 52 (2000), 1-4.
- Bro, R. 1998. Multi-way analysis in the food industry: models, algorithms, and applications. Ph. D. Thesis, Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark.
- Bro, R., "Multi-way analysis in the food industry", PhD Thesis, available for download from internet at <http://www.models.kvl.dk/users/rasmus/thesis/thesis.html>
- Bro, R., "Multi-way calibration. Multi-linear PLS.", Journal of Chemometrics, 10 (1996), 47-63).
- Bro, R., "PARAFAC – Tutorial and applications", Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 38 (1997), 149-171.
- Carrol, J.D. "Analysis of individual differences in multidimensional scaling via an N-way generalization of the Eckart-Young decomposition." PSYCOMETRIKA, vol. 35, 1970, pp. 282 to 319. cited by other.
- Nion, D. and Sidiropoulos, N. D., "Adaptive Algorithms to Track the PARAFAC Decomposition of a Third-Order Tensor", IEEE Transactions On Signal Processing, Vol. 57, No. 6, June 2009.
- Geladi, P. "Analysis of multi-way (multi-mode) data." Chemometrics Intelligent Laboratory Systems, vol. 7, 1989, pp. 11 to 30. cited by other.
- Geladi, P. et al. "Three-way modeling of a batch organic synthesis process monitored by near infrared spectroscopy." Journal of Near Infrared Spectroscopy, vol. 9, 2001, pp. 1 to 9. cited by other.
- Gurden, S.P., Westerhuis, J.A., Bro, R., Smilde, A.K., "A comparison of multiway regression and scaling methods", Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 59 (2001), 121-136.
- Gustavo Aguiar Campana¹; Carmen Paz Oplustil; Lorena Brito de Faro J., "Tendências em medicina laboratorial": agosto 2011 -Bras Patol Med Lab,v. 47 -n. 4,p. 399-408.
- Harshman, R.A. "Foundations of the Parafac procedure: Model and conditions for an `explanatory` multi-mode factor analysis." UCLA Working Papers in Phonetics, vol. 16, 1970, pp. 1 to 84. cited by other.

- Hideyuki Shinzawa, Masakazu Nishida, Toshiyuki Tanaka, Kenzi Suzuki and Wataru Kanematsu, "PARAFAC Analysis for Temperature-Dependent NMR Spectra of Poly (Lactic Acid) Nanocomposite", *Chemometrics in Practical Applications*, Cap 13, www.intechopen.com.
- John W. McMurdy, Gregory D. Jay, Selim Suner and Gregory Crawford, "Noninvasive Optical, Electrical and Acoustic Methods of Total Hemoglobin Determination", *Clinical Chemistry* 54:2, 264-272 (2008).
- Kiers, H. A. L., "Three-way methods for the analysis of qualitative and quantitative two-way data", DSWO Press, Univesity of Leiden, 1989.
- Portugal-Cohen, M. et al, "Non-invasive skin biomarkers quantification of psoriasis and atopic dermatitis: Cytokines, antioxidants and psoriatic skin auto-fluorescence", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 66, (2012), 293–299.
- Pieter M. Kroonenberg and Jan De Leeuw, "Principal Component Analysis Of Three-Mode Data By Means Of Alternating Least Squares Algorithms", *Psychometrika*, Vol. 45, No. 1. March 1980.
- Pieter M. Kroonenberg, "Three-Mode Principal Component Analysis", 1983 DSWO Press, Leiden, Reprint 1989.
- Pieter M. Kroonenberg, "Applied Multiway Data Analysis", John Wiley&Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2008.
- Roman Rosipal, Leonard J. Trejo and Paul L. Nunez, "Application of Multiway EEG Decomposition for Cognitive Workload Monitoring", Part 2 Application Research.
- Sakudo, A. et al, "Visible and near-infrared spectra collected from the thumbs of patients with chronic fatigue syndrome for diagnosis", *Clinica Chimica Acta* 413 (2012) 1629–1632.
- Sakudo, A. et al, "Near-infrared spectroscopy: Promising diagnostic tool for viral infections", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 341, (2006) 279–284.
- S. Katharina Schmitz, Philipp P. Hasselbach, Boris Ebisch, Anja Klein, Gordon Pipa and Ralf A.W.Galuske, "Application of Parallel Factor Analysis (PARAFAC) to electrophysiological data", *Frontiers in Neuroinformatics*, 30 January 2015, doi: 10.3389/fninf.2014.00084.
- Smilde, A. "Three-way analyses. Problems and prospects." *Chemometrics Intelligent Laboratory Systems*, vol. 14, 1992, pp. 143 to 157. cited by other.

- Smilde, A.K., "3-way analyses: problems and prospects", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 15 (1992), 143-157.
- Wold, S. et al. "Principal component analysis." *Chemometrics Intelligent Laboratory Systems*, vol. 2, 1987, pp. 37 to 52.