

**UNIVERSIDADE BRASIL
PÓS GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

ANDERSON GONÇALVES

**CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DA URINA DE PACIENTES
DIABÉTICOS E PACIENTES HIPERTENSOS POR
ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA
DE FOURIER (FTIR-ATR).**

**BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE URINE OF DIABETIC
PATIENTS AND HYPERTENSIVE PATIENTS BY FOURIER
TRANSFORMED INFRARED SPECTROSCOPY (FTIR-ATR).**

São Paulo – SP

2022

ANDERSON GONÇALVES

**CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DA URINA DE PACIENTES
DIABÉTICOS E PACIENTES HIPERTENSOS POR
ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA
DE FOURIER (FTIR-ATR).**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Prof(a). Dr(a). Airton Abrahão Martin
Orientador(a)

São Paulo – SP
2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

G624c GONÇALVES, Anderson.

Caracterização bioquímica da urina de pacientes diabéticos e pacientes hipertensos por espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR-ATR) / Anderson Gonçalves. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2022.

69 f.: il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Airton Abrahão Martin.

1. FTIR. 2. Diabetes Mellitus. 3. Hipertensão. 4. Urina. I. Martin, Airton Abrahão. II. Título.

CDD 620.82



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

TERMO DE APROVAÇÃO

ANDERSON GONÇALVES

**“CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DA URINA DE PACIENTES DIABÉTICOS E PACIENTES
HIPERTENSOS POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA
DE FOURIER (FTIR-ATR).”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof.(a) Dr.(a) Airton Abrahão Martin (presidente-orientador)

Prof.(a) Dr.(a) Priscila Pereira Fávero (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof.(a) Dr.(a) Lázaro Pinto Medeiros Neto

São Paulo, 17 de março de 2022
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a). Airton Abrahão Martin

Houve alteração do Título: sim () não (X):



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: "**CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DA URINA DE PACIENTES DIABÉTICOS E PACIENTES HIPERTENSOS POR ESPECTROSCOPIA NO INFRA-VERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR-ATR).**"

Autor(es):

Discente: **Anderson Gonçalves**

Assinatura: Anderson Gonçalves

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Airton Abrahão Martin**

Assinatura: Airton Abrahão Martin

Coorientador(a):

Assinatura: _____

Data: 17/03/2022

Campus Itaquera

Rua Carolina Fonseca, 584, Itaquera - São Paulo/SP | 08230-030

Central de Relacionamento com o Aluno - 08007807070

www.ub.edu.br

DEDICATÓRIA

A minha família por sempre acreditarem em mim e por terem entendido a importância deste estudo para nosso futuro.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigado por me permitir errar, aprender e crescer, por Sua eterna compreensão e tolerância.

RESUMO

A avaliação de fluidos biológicos por meio de técnicas ópticas tem sido de grande importância para o diagnóstico ou acompanhamento de diversas doenças. Neste contexto, a avaliação da urina pode nos fornecer inúmeras informações bioquímicas, que quando associadas ao quadro clínico do paciente, permite encontrar prováveis marcadores para a doença ou entender o comportamento da mesma. Além disso, outro importante ponto a ser considerado é a facilidade de se obter o material urinário, sendo, na maioria das vezes, um processo rápido e não invasivo. Desta forma visou-se estudar o material urinário de participantes estritamente hipertensos, estritamente diabéticos e pacientes saudáveis, ou seja, que não apresentam nenhuma patologia, para se entender as possíveis alterações bioquímicas presentes em cada caso. Para isso, foram avaliadas 65 amostras de urina, provenientes de 20 pacientes saudáveis (SAU), 20 pacientes diabéticos (DIA) e 25 pacientes hipertensos (HAS). O equipamento utilizado foi um espectrômetro *ALPHA's Platinum ATR System* (Bruker, Germany) equipado com uma unidade ATR. As amostras de urina, após serem homogeneizadas e em temperatura ambiente, foram inseridas sobre o cristal de diamante do equipamento e o sinal foi adquirido com 32 varreduras no comprimento de onda de $1000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, com uma resolução de 4 cm^{-1} . Após a aquisição do sinal, todos os espectros foram pré-processados com a eliminação do ruído de fundo e normalizados pelo pico da ureia (1468 cm^{-1}). Os dados foram avaliados inicialmente pelas médias espectrais de cada grupo para a identificação e escolha dos principais componentes bioquímicos a serem avaliados, seguidos pelo cálculo da área sobre a curva (*AUC – area under the curve*) por meio dos espectros de segunda derivada destes mesmos componentes. Os métodos estatísticos utilizados foram o Teste T de *Student* e o teste de *Mann Whitney*, sempre considerando a distribuição normal dos dados. O valor de p utilizado no estudo para a verificação de significância estatística foi de $p \leq 0,05$. Os resultados obtidos, mostraram alterações na concentração de glicose, proteínas, lipídeos, carboximetilisina (CML) e ureia. Todos estes elementos, apresentaram aumentos e/ou diminuições de concentração entre os grupos, dependendo dos picos avaliados. Apesar das diferentes concentrações observadas entre os grupos para os componentes bioquímicos avaliados, estatisticamente foi evidenciado diferenças significativas somente na concentração de glicose entre os grupos HAS x DIA ($p = 0,014$), na concentração da CML entre os grupos HAS x SAU

($p = 0,012$) e na concentração de lipídeos entre os grupos HAS e DIA ($p = 0,031$). Com isso, podemos afirmar que a avaliação da urina como fonte de informações por meio da técnica de FTIR nos permitiu entender e encontrar diferenças entre alguns componentes bioquímicos em amostras provenientes de indivíduos saudáveis, diabéticos e hipertensos. Além disso, a análise por FTIR poderá, no futuro, ser amplamente utilizada, de forma a identificar os elementos marcadores, possibilitando um diagnóstico ou acompanhamento mais rápido para inúmeras doenças.

Palavras-chave: FTIR; Diabetes mellitus; Hipertensão; Urina.

ABSTRACT

The evaluation of biological fluids by optical techniques has shown great importance in the diagnosis or monitoring of several pathologies. In this context, the evaluation of urine can provide several biochemical information, which when associated with the patient's clinical condition, allows to find markers for the disease or understand its behavior. In addition, urinary material is easy to be collected, which, in most cases, is a quick and non-invasive process. Thus, this study aimed to analyze the urinary material of healthy, diabetes mellitus and hypertension participants, to understand the possible biochemical changes present in each case. For this purpose, 65 urine samples from 20 healthy patients (SAU), 20 diabetic patients (DIA) and 25 hypertensive patients (HAS) were evaluated. The equipment used was an ALPHA's Platinum ATR System spectrometer (Bruker, Germany) equipped with an ATR unit. The urine samples, after being homogenized and at room temperature, were inserted on the equipment's diamond crystal and the signal was acquired with 32 scans at a wavelength of $1000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, with a resolution of 4 cm^{-1} . After signal acquisition, all spectra were pre-processed with the background subtraction and normalized by the urea peak (1468 cm^{-1}). The data were initially evaluated by the spectral averages of each group for the identification and choice of the main biochemical components to be evaluated, followed by the calculation of the area under the curve (AUC) using the second derivative spectra of these same components. The statistical methods used were the Student's T Test and the Mann Whitney test, always considering the normal data distribution. The p value used in the study to verify statistical significance was $p \leq 0.05$. The results obtained showed changes in the concentration of glucose, proteins, lipids, carboxymethylisin (CML) and urea. All of these elements showed increases and/or decreases in concentration between groups, depending on the peaks evaluated. Despite the different concentrations observed between the groups for the biochemical components evaluated, statistically differences were found only in the glucose concentration between the HAS x DIA groups ($p = 0.014$), in the CML concentration between the HAS x SAU groups ($p = 0.012$) and in the concentration of lipids between the HAS and DIA groups ($p = 0.031$). Thus, we have shown that evaluation of urine as a source of information through the FTIR technique allowed us to understand and find differences between various biochemical components in samples from healthy, diabetic and hypertensive individuals. In addition, this type of

analysis may, in the future, be widely used, in order to identify the concentration of marker elements, enabling a faster diagnosis or follow-up for many pathologies.

Keywords: FTIR; Diabetes mellitus; Hypertension; Urine.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

O monitoramento das condições da saúde por meio da urina é amplamente disseminado e realizado, uma vez que é um procedimento de aquisição do material para análise não é complexo. Desta forma, a análise da urina por meio da espectroscopia no infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) nos mostrou importantes diferenças na avaliação da glicosúria, proteinúria e lipidúria, além das concentrações de carboximetilisina (agente final de glicação avançada – AGE) e ureia. O conhecimento das características bioquímicas presentes na urina tem uma grande importância no diagnóstico e acompanhamento de pacientes, sendo estas informações, obtidas neste estudo com rapidez, eficácia e livre de processos na preparação do material. Assim, a técnica de FTIR na avaliação do material urinário mostrou-se de grande importância, permitindo a obtenção de informações detalhadas sobre a composição urinária frente a diferentes situações clínicas de saúde.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Componentes bioquímicos evidenciados a partir do soro humano pela técnica de espectroscopia por FTIR.....	27
Figura 2: Média espectral para os grupos SAU, DIA e HAS no intervalo espectral de 1000 a 1800 cm^{-1}	32
Figura 3: Principais picos evidenciados nos espectros da urina de pacientes saudáveis (SAU), diabéticos (DIA) e hipertensos (HAS).....	33
Figura 4: Diferenças entre os espectros médios da urina de participantes saudáveis (SAU), diabéticos (DIA) e hipertensos (HAS). Intervalo espectral entre 1000 a 1800 cm^{-1} . A: SAU x DIA; B: SAU x HAS; C: DIA x HAS.....	33
Figura 5: Espectros de segunda derivada (2nd Der) para os grupos SAU, HAS e DIA. Os picos marcados foram escolhidos para verificar as alterações entre os grupos. Avaliação dos picos relacionados a: A – glicose; B – Proteínas; C – CML; D – Lipídeos; E – Lactato, Proteínas / Lipídeos e Ureia.....	35
Figura 6: Valores de área calculados para os picos característicos de glicose obtidos para os grupos avaliados.	36
Figura 7: Gráficos boxplot para picos característicos da glicosúria para todos os grupos avaliados. A: 1024 cm^{-1} ; B: 1070 cm^{-1} ; C: 1121 cm^{-1} ; D: 1169 cm^{-1}	37
Figura 8: Valores de área calculados para os picos característicos de proteínas obtidos para os grupos avaliados.....	38
Figura 9: Gráficos boxplot para picos característicos da proteinúria para todos os grupos avaliados. A: 1313 cm^{-1} ; B: 1545 cm^{-1} ; C: 1644 cm^{-1} ; D: 1670 cm^{-1}	39
Figura 10: Valores de área calculados para os picos característicos da CML obtidos para os grupos avaliados.	40
Figura 11: Gráficos boxplot para picos característicos da carboximetilisina na urina para todos os grupos avaliados. A: 1105 cm^{-1} ; B: 1251 cm^{-1}	40
Figura 12: Valores de área calculados para os picos característicos de lipídeos obtidos para os grupos avaliados.....	41
Figura 13: Gráficos boxplot para picos característicos da lipidúria para todos os grupos avaliados. A: 1265 cm^{-1} ; B: 1735 cm^{-1}	42

Figura 14: Valores de área calculados para os picos característicos de lactato (1400 cm^{-1}), proteínas/lipídeos (1420 cm^{-1}) e ureia (1630 cm^{-1}) obtidos para os grupos avaliados.	43
Figura 15: Gráficos boxplot para picos característicos do lactato, proteínas/lipídeos e ureia para todos os grupos avaliados. A: Lactato - 1313 cm^{-1} ; B: Proteínas / Lipídeos - 1545 cm^{-1} ; C: Ureia - 1644 cm^{-1}	44
Figura 16: Gráfico das concentrações para as comparações dos componentes com significância estatística e seus respectivos valores de p. Glicosúria (1169 cm^{-1}); Lipidúria (1735 cm^{-1}); Carboximetilisina (1105 cm^{-1}).	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de glicemia e testes utilizados para o diagnóstico do diabetes mellitus.	22
Tabela 2: Valores e classificação diagnóstica para hipertensão arterial sistêmica em adultos maiores de 18 anos.	23
Tabela 3: Principais biomarcadores para a detecção de doenças.....	24
Tabela 4: Grupos funcionais e posição no espectro obtido pela técnica de espectroscopia FTIR.	26
Tabela 5: Principais picos observados nos espectros dos grupos SAU, DIA e HAS e suas atribuições.	34
Tabela 6: Valores de p obtidos pela comparação entre os grupos SAU, DIA e HAS para diversos componentes bioquímicos.	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivos Específicos	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Diabetes mellitus	21
3.2 Hipertensão Arterial Sistêmica	22
3.3 Marcadores bioquímicos	23
3.4 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier – FTIR	26
3.5 Urina	28
4 METODOLOGIA	29
4.1 Comitê de Ética em Pesquisa	29
4.2 Amostragem	29
4.3 Critérios de Inclusão	29
4.4 Critérios de Não Inclusão	30
4.5 Coleta e Processamento da urina	30
4.6 Análise da Urina	30
4.7 Aquisição dos Dados	30
4.8 Análise dos Dados	31
4.8.1 Tratamento dos Dados	31
4.8.2 Análise Estatística	31
5 RESULTADOS	32
5.1 Cálculo das áreas abaixo da curva	34
5.2 Análise da concentração de glicose	35
5.3 Análise da concentração de proteínas	37
5.4 Análise da concentração da carboximetilisina (CML)	39

5.5 Análise da concentração de lipídeos.....	41
5.6 Análise da concentração de lactato, proteínas/lipídeos e ureia.....	42
5.7 Análise estatística	44
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS.....	54
APÊNDICE A – Aprovação do Comitê de Ética.....	61
APÊNDICE B – Carta de Anuência do Pesquisador Principal	64
APÊNDICE C – Carta de Anuência do Médico Responsável	65
APÊNDICE D – Carta de Anuência do Responsável pelo Hospital Parceiro	66
APÊNDICE E – Carta de anuência do Responsável pelo Laboratório Clínico ...	67
APÊNDICE F – Carta de Anuência do Responsável pela Local do Estudo	68

1 INTRODUÇÃO

A detecção de doenças, atualmente, tem sido realizada por meio de exames que buscam avaliar principalmente o soro ou plasma, produtos obtidos por meio do processamento do sangue, obtido de forma invasiva. Estes fluidos orgânicos, são para muitas doenças o padrão ouro de diagnóstico, pois, trazem informações da concentração de determinados analitos circulantes em nosso corpo.

No entanto, em inúmeras outras doenças, é sabido que a análise de outros fluidos, em associação com os resultados obtidos pela análise do sangue nos trazem informações específicas e que nos permitem realizar um diagnóstico mais eficaz. Entre os principais fluidos analisados, podemos destacar a urina, as fezes, a saliva, o líquido cefalorraquidiano, o suor, entre outros. Contudo, devemos destacar que para que estes fluidos sejam analisados, existe a necessidade de instrumentos específicos e que trazem maior rapidez e eficácia nas análises, ou a necessidade de mão de obra qualificada para a realização manual das avaliações, trazendo demora e uma maior chance de erros analíticos.

Considerando que a avaliação destes fluidos biológicos nos trazem importantes informações sobre componentes bioquímicos presentes, a espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), técnica baseada na absorção da luz pelas moléculas, pode facilitar o processo de aquisição de informações que permitam o diagnóstico ou acompanhamento de pacientes de forma mais rápida e eficaz (WOOD et al., 1996; MATTHEW et al., 2009; CARTAXO et al., 2010; LEWIS et al., 2010; VALAND et al., 2019; SALA et al., 2020).

A técnica de FTIR tem sido relatada por muitos como específica e com grande sensibilidade na avaliação de fluidos biológicos, cuja finalidade é realizar uma completa avaliação dos componentes bioquímicos presentes na amostra (YU et al., 2017). Esta avaliação se baseia na absorção da luz na região do infravermelho pelas moléculas, as quais irão apresentar o processo de vibração molecular. Esta absorção de energia pelas moléculas será medida em relação ao comprimento de onda, originando um espectro característico do material, contendo todas as informações bioquímicas presentes. Portanto, com as frequências específicas identificadas, a técnica permite estabelecer a impressão digital bioquímica da amostra alvo (KOLJENOVIC et al., 2005; HARRIS et al., 2009).

Em função do impacto global causado pela pandemia do novo coronavírus e suas associações com doenças crônicas com o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A caracterização das pessoas infectadas é essencial para o planejamento do combate à doença e da retomada econômica. Estudos foram publicados com o intuito, de mostrar que a doença afeta de forma mais grave principalmente pessoas idosas com presença de comorbidades (PORCHEDDU R, SERRA C, KELVIN D, KELVIN N, RUBINO S). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM) são as doenças mais frequentes nas pessoas que foram a óbito e sua fisiopatologia parece favorecer o desenvolvimento de quadros mais graves (TEUWEN L-A, GELDHOF V, PASUT A, CARMELIET P).

Considerando que a urina, é um fluido biológico de fácil aquisição e sem a necessidade de procedimentos invasivos para sua obtenção, e que pode fornecer informações úteis sobre o funcionamento do corpo e que a técnica de FTIR permite obter informações de forma rápida e completa sobre os componentes bioquímicos presentes, este estudo visou caracterizar a urina de pacientes saudáveis, portadores de diabetes mellitus (DM) e portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) com o objetivo de encontrar diferenças bioquímicas entre os grupos analisados. As possíveis diferenças bioquímicas poderão servir, futuramente como marcadores para a detecção das doenças avaliadas, facilitando o diagnóstico junto com as técnicas conhecidas como padrão ouro.

2 OBJETIVOS

Avaliar por meio da técnica de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) amostras de urina provenientes de pacientes saudáveis, diabéticos e hipertensos.

2.1 Objetivos Específicos

- Caracterizar bioquimicamente amostras de urina de pacientes saudáveis, diabéticos e hipertensos;
- Identificar as principais diferenças bioquímicas entre os grupos estudados;
- Encontrar possíveis marcadores para a detecção das doenças avaliadas em amostras de urina.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os diferentes tipos de doenças presentes em nosso corpo são desencadeados por alterações em componentes bioquímicos que, posteriormente, irão se manifestar de forma negativa trazendo prejuízos ao nosso corpo.

Atualmente, temos observado que o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são duas doenças crônicas, intimamente ligadas, e que contribuem de forma negativa para o funcionamento do corpo (GROSS et al., 2002). As duas doenças, representam no Brasil uma das principais causas de óbito, tendo importante papel na saúde pública (MALFATTI; ASSUNÇÃO, 2011).

Tais doenças são classificadas como doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e devido ao seu grande impacto negativo na população mundial, é considerada como um grupo de doenças que tem proporções características de uma pandemia (MAGNUS; BEAGHOLE, 2001; MOAKDAD et al., 2001; NISSINEM; BERRIOS; PUSKA, 2001).

3.1 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma doença caracterizada pela dificuldade no metabolismo de carboidratos, levando a uma deficiência no controle da glicose, ocasionando casos de hiperglicemia crônica (PETERMMAN et al., 2015).

Esta doença pode ser dividida em três tipos principais, sendo: o diabetes tipo I, o diabetes tipo II e o diabetes gestacional, no entanto, diversos outros tipos de diabetes podem surgir, porém, mais raros e derivados de defeitos genéticos ou oriundos do uso de certos medicamentos (SCHMIDT, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). O diabetes tipo I é aquele onde se observa uma destruição, das células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, de origem autoimune, resultando em uma total deficiência na produção de insulina; no diabetes tipo II, com origens genéticas e ambientais, embora as células beta pancreáticas consigam produzir insulina, observa-se uma resistência a ação desta insulina no controle da glicose, mantendo uma grande quantidade de glicose e insulina na corrente sanguínea (GUYTON; HALL, 2002; SMELTZER; BARE, 2002; LUCENA, 2007).

Os principais sinais e sintomas clínicos para o DM é o aumento na excreção urinária, conhecido como poliúria, sede excessiva (polidipsia), fadiga, fome constante (polifagia) e alterações na visão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A principal forma de diagnóstico, conhecida como padrão ouro, é a identificação do nível de glicose sérica (GROSS et al., 2002; ADA, 2015). Os principais testes utilizados para o diagnóstico do diabetes são avaliação da glicemia em jejum de 8 horas, teste oral de tolerância a glicose (TTG) e a avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c) (SOUZA et al., 2012; ADA, 2015). Os valores de glicemia por testes utilizados para o diagnóstico do diabetes mellitus podem ser evidenciados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de glicemia e testes utilizados para o diagnóstico do diabetes mellitus.

Testes para avaliação da glicemia			
Categoria	Glicemia de jejum	TTG	HbA1c
Normal	< 100 mg/dl	< 140 mg/dl	< 5,7%
GJA	100 a 125 mg/dl	< 140 mg/dl	5,7% a 6,4%
TDG	< 100 mg/dl	140 a 199 mg/dl	5,7% a 6,4%
DM	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 6,5%

TTG: teste oral de tolerância à glicose; HbA1c: hemoglobina glicada; GJA: glicemia de jejum alterada; TDG: tolerância diminuída à glicose; DM: diabetes mellitus.

Fonte: SOUZA et al., 2012.

3.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão é uma condição clínica onde a pressão arterial se mantém elevada devido a inúmeros fatores, sendo, portanto, uma doença multifatorial (SOARES; PARDO; COSTA, 2017). Sua classificação feita de acordo com a doença de base, sendo caracterizada como HAS primária ou essencial e HAS secundária (CORRÊA et al., 2006). A hipertensão, também conhecida como pressão alta é uma doença silenciosa, crônica, e por isso se enquadra no grupo das DCNT. Normalmente, está associada a alterações funcionais de órgãos-alvos ou associadas a alterações metabólicas, como o diabetes mellitus (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010; NILSSON; CEDERHOLM, 2011).

Entre os principais fatores de risco que levam ao desenvolvimento da HAS, podemos destacar o tabagismo, idade, sedentarismo e hábitos alimentares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Um dos grandes problemas em relação a HAS é que a mesma está associada a um maior risco para doenças cardiovasculares e, quando associada ao diabetes mellitus, o risco para doenças cardiovasculares

umenta ainda mais (PINHO et al., 2015; SOARES; PARDO; COSTA, 2017). Além disso, por ser uma doença que predomina sobre indivíduos adultos, a mesma desempenha um importante papel em questões econômicas, uma vez que pode influenciar de forma negativa na capacidade de trabalho, além de interferir de forma direta na incidência de aposentadorias por incapacidade (CEZÁRIO, 2008; NWANKWO et al., 2013).

O diagnóstico para a HAS é realizado por meio da aferição dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), cujo resultado é expressado em milímetros de mercúrio (mmHg). Os valores da pressão arterial seguidos da classificação diagnóstica podem ser notados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores e classificação diagnóstica para hipertensão arterial sistêmica em adultos maiores de 18 anos.

PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	Classificação
< 85	< 130	Normal
85-89	130-139	Normal limítrofe
90-99	140-159	Hipertensão leve (estágio 1)
100-109	160-179	Hipertensão moderada (estágio 2)
> 110	> 180	Hipertensão grave (estágio 3)
< 90	> 140	Hipertensão sistólica isolada

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Fonte: UNGER et al., 2020; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020.

Existem grandes discussões na área médica para se chegar a um valor de corte para o diagnóstico de hipertensão, no entanto, segundo a Diretriz 2020 da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), é esperada para hipertensos em geral um valor de pressão arterial (PA) < 140/90 mmHg ou uma PA < 130/80 mmHg para a população de alto risco. Porém, de acordo com a diretriz, deve-se evitar valores de PA < 120/70 mmHg, para evitar efeitos colaterais originados pela hipotensão diastólica.

3.3 Marcadores bioquímicos

Uma vez conhecendo a dinâmica das doenças em nosso corpo, podemos identificar componentes bioquímicos que mais se alteram, de forma que passam a não

serem mais produzidos ou que tenham a sua produção aumentada devido a patologia. Tais componentes, por se destacarem para uma doença específica, são classificados como marcadores para tal, permitindo inferir que uma vez identificados, sejam classificados como marcadores para a presença de determinada doença, permitindo assim, o seu diagnóstico.

Atualmente, inúmeros marcadores podem ser evidenciados na literatura e na prática médica. Os principais marcadores utilizados atualmente são destinados para o diagnóstico de câncer. Os principais biomarcadores são para câncer colorretal, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer de bexiga, entre outros (INSTITUTO ONCOGUIA, 2020). Porém, inúmeras outras doenças também possuem potenciais biomarcadores, tais como: a doença de Alzheimer (DINIZ; FORLENZA, 2007), doenças renais (PECOITS-FILHO, 2004), hipertensão arterial sistêmica e doenças cardíacas (NEVES et al., 2006), diabetes mellitus (VOLP et al., 2008) e lúpus eritematoso sistêmico (PÉREZ et al., 2012). Os principais biomarcadores podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3: Principais biomarcadores para a detecção de doenças.

Patologia	Biomarcador	Material analisado
Câncer colorretal	Antígeno carcinoembrionário (CEA)	Sangue
Câncer de mama	CA15-3 / CA27.29	Sangue
Câncer de pulmão	Fragmento de citoqueratina 21-1, Enolase específica de neurônios (NSE)	Sangue
Câncer de ovário	CA-125, HE4	Sangue
Câncer de bexiga	BTA (antígeno tumoral da bexiga), Fibrina / Fibrinogênio	Urina
Câncer de fígado e tumores de células germinativas	Alfa-fetoproteína (AFP)	Sangue
Mieloma múltiplo, Linfomas e Leucemia Linfóide Crônica	Beta-2-microglobulina (B2M)	Sangue, Urina e LIQUOR
Câncer de pâncreas, vesícula biliar, ducto biliar e gástrico	CA19-9	Sangue
Carcinoma medular de tireoide	Calcitonina	Sangue

Linfoma não-Hodgkin	CD20	Sangue
Carcinoma hepatocellular	Des-gama-carboxi-protrombina (DCP)	Sangue
Câncer de próstata normal e avançado	Antígeno prostático específico (PSA), PCA3 mRNA, Fosfatase ácida prostática (PAP)	Sangue e Urina
Melanoma, tumores de células germinativas, linfoma, leucemia e neuroblastoma	Desidrogenase láctica (LDH)	Sangue
Câncer de tireoide	Tireoglobulina	Sangue
Doença de Alzheimer	Peptídeo beta-amiloide (A β 42)	LIQUOR
Doenças renais	Creatinina sérica	Sangue
Hipertensão Arterial Sistêmica	Troponina T (hs-cTnT), Células Progenitoras do Endotélio (CEPs), Vitamina D, Ácido úrico e Microalbuminas	Sangue e Urina
Doenças cardíacas	Proteína C reativa (PCR), Interleucinas 6 e 1 (IL6, IL1), Homocisteína, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)	Sangue
Diabetes mellitus	Adiponectina, Fibrinogênio, Interleucinas (IL1, IL6 e TNF- α), Proteína Amiloide Sérica A (SAA) e Ácido úrico	Sangue
Lúpus Eritematoso Sistêmico	Malondialdeído (MDA) e Grupo Sulfidril (SH)	Sangue

Fonte: Instituto Oncoguia, 2020; Diniz; Forlenza, 2007; Pecoits-Filho, 2004; Neves et al., 2006 e Pérez et al., 2012.

Ao considerarmos que a maioria dos marcadores para o diagnóstico, acompanhamento e prognóstico dos pacientes necessitam do sangue e do LIQUOR, amostras biológicas cuja obtenção é feita por procedimentos invasivos e que dependem de uma preparação do material para que o mesmo possa ser analisado, percebemos que implementar métodos de diagnóstico que utilizem meios não invasivos e sem a necessidade de grandes processos de preparação são necessários. Desta forma, a utilização de fluidos biológicos de fácil aquisição como a urina, saliva,

escarro, entre outros, são meios de se auxiliar na detecção de doenças de forma mais facilitada.

Diante disso, encontramos na técnica de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier uma importante ferramenta para a avaliação rápida e eficiente de fluidos biológicos (SALA et al., 2020).

3.4 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier – FTIR

A técnica de FTIR tem sido relatada como uma importante ferramenta que fornece com muita precisão a composição bioquímica de inúmeros materiais, tais como tecidos e fluidos biológicos, componentes celulares e conformação proteica (LEVIN; BHARGAVA, 2005; BERTHOMIEU; HIENERWADEL, 2009; VALAND et al., 2019; SALA et al., 2020).

O princípio da técnica se baseia na vibração dos grupos funcionais das moléculas (GRIFFITH; de HASETH, 1986). Com base na conformação das moléculas, as que apresentam um processo de vibração simétrico não são detectadas pela técnica de FTIR (infravermelho inativo), porém, as vibrações assimétricas das moléculas (infravermelho ativo) são detectadas pela técnica. De acordo com Berthomieu e Hienerwadel (2009), pode-se verificar dois principais tipos de vibrações no intervalo espectral que varia entre 1000 a 4000 cm^{-1} . O primeiro tipo são as vibrações de estiramento (*stretching* - ν) que ocorrem ao longo das ligações químicas entre as moléculas e o segundo, são as vibrações de flexão (*bending*), que envolve alterações nos ângulos das ligações, podendo ser classificadas como vibrações dentro do plano (δ - *in plane*) e fora do plano (π - *out of plane*). Deve-se ressaltar que para cada frequência vibracional de uma molécula, o local de identificação em todo o range espectral dependerá do tipo de molécula e das ligações envolvidas.

Os principais grupos funcionais e a posição no intervalo espectral podem ser evidenciados na Tabela 4.

Tabela 4: Grupos funcionais e posição no espectro obtido pela técnica de espectroscopia FTIR.

Grupo Funcional	Atribuição	Posição da banda (cm^{-1})
C-H	Alifáticos	2930-2960
C=C	Insaturados	1640-1670
C\equivC	Insaturados	2200

Aromáticos	Anéis	700, 750, 782 e 817
C-O	Oxigênios	1100
O-H	Oxigênios	1100 e 1350
C=O	Carbonil	1200, 1700-1740 e 3100
N-H	Nitrogênios	1640, 3200 e 3300
C≡N	Nitrogênios	2250

C: carbono; H: hidrogênio; O: oxigênio; N: nitrogênio.

Fonte: BRADLEY 2015 (modificado pelo autor).

Além da identificação dos grupos funcionais que compõe diferentes moléculas, podemos identificar por meio do espectro de FTIR a presença de inúmeras biomoléculas que também nos trazem informações sobre os materiais avaliados. No que diz respeito a fluidos biológicos, podemos identificar inúmeros componentes bioquímicos que estão interligados a importantes componentes como aminoácidos, proteínas, lipídeos, DNA/RNA e carboidratos. De acordo com Sala et al. (2020), em espectros obtidos de FTIR a partir do soro humano podemos identificar componentes relacionados a proteínas nas regiões de 1200 a 1400, 1500 a 1700 e 3500 a 4000 cm^{-1} , lipídeos em 2800 a 3000, 1400 a 1470 e 1600 a 1700 cm^{-1} , carboidratos na região de 800 a 1100 cm^{-1} e grupamento fosfato relacionado a DNA e RNA, nas bandas de 1000 a 1200 cm^{-1} (Figura 1).

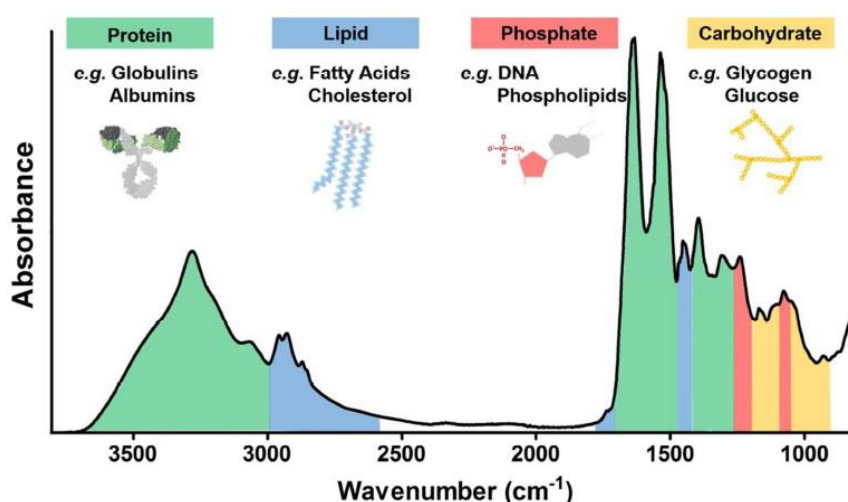


Figura 1: Componentes bioquímicos evidenciados a partir do soro humano pela técnica de espectroscopia por FTIR.

Fonte: Sala et al., (2020).

3.5 Urina

A avaliação da urina é um importante teste, considerado por muitos como um dos mais importantes indicadores das condições do organismo humano (STRASINGER; LORENZO, 2009; KHEJONNIT et al., 2015).

A urina é o resultado da filtração do sangue de nosso corpo pelos glomérulos, estruturas presentes no interior dos néfrons em nossos rins. O resultado desta filtração é a urina, cuja composição varia de acordo com as características alimentares, hídricas, de atividade física e ambientais de cada indivíduo, porém, é basicamente formada por cerca de 91 a 96% de água e outros elementos como ureia, creatinina, ácido úrico e sais (HEINONEN-TANSKI et al., 2007; ROSE et al., 2015).

A avaliação da urina, na maioria das vezes nos traz informações da composição bioquímica, no indicando possíveis desordens. Um exemplo desse potencial, é a avaliação dos componentes urinários que podem predizer o desenvolvimento da litíase. De acordo com Yaroshenko et al. (2015), a identificação dos marcadores para a predisposição para litíase (cálcio, amônio, oxalato, urato e fosfato) ou marcadores para a inibição da litíase (magnésio e citrato) são fundamentais para o diagnóstico e monitoramento de doenças no sistema urinário.

Um fator que deve ser considerado em relação a avaliação da urina como fonte de diagnóstico de doenças está no que se refere a facilidade de se obter este fluido biológico. Diferente de outros fluidos corpóreos, a urina é de fácil aquisição e não necessita de procedimentos invasivos para a sua coleta, salvo, em casos onde há a indicação para tal (DECRAMER et al., 2008).

Desta forma, a associação entre a avaliação da urina por novos equipamentos que permitam a identificação de toda a composição bioquímica de forma completa e rápida vem contribuir de forma clara para o aprimoramento no diagnóstico e acompanhamento de doenças. Portanto, este estudo visou avaliar a urina de pacientes saudáveis, diabéticos e hipertensos, de forma a se identificar biomarcadores que possam facilitar o diagnóstico e acompanhamento destas doenças.

4 METODOLOGIA

A seguir seguem os parâmetros utilizados no estudo.

4.1 Comitê de Ética em Pesquisa

Antes de qualquer procedimento ser executado, o estudo passou pela revisão do comitê de ética em pesquisa (CEP), sendo aprovado sob o número: 4.788.379.

4.2 Amostragem

Para o desenvolvimento do estudo, 65 amostras de urina provenientes do jato médio foram coletadas, sendo que destas, 20 amostras foram de participantes considerados saudáveis (SAU), 20 de pacientes com diagnóstico prévio para diabetes (DIA) e 25 de pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Sendo que 8 pacientes apresentavam hipertensão leve, 12 hipertensão moderada e 5 hipertensão grave.

Todos os pacientes foram selecionados nos ambulatórios de doenças crônicas do município de Cáceres – MT, sendo que todos as pacientes apresentavam somente uma das duas doenças. Os paciente foram acompanhados pelo médico responsável pelo estudo por 10 meses.

4.3 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão neste estudo foram:

- Participantes de ambos os sexos;
- Idade entre 30 a 70 anos;
- Diagnóstico prévio para a doença: diabetes mellitus (grupo DIA) com glicemia de jejum > 126 mg/dl
- Diagnóstico prévio para a doença: hipertensão arterial sistêmica (grupo HAS) com níveis pressóricos no seguinte intervalo (PAD entre 85 - 89 mmHg e PAS > 180 mmHg)
- Pacientes comprovadamente sem a presença das doenças investigadas no estudo (grupo SAU);
- Aceitação formal em participar do estudo após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.4 Critérios de Não Inclusão

Os critérios de exclusão deste estudo foram para crianças e adolescentes, pois, a incidência das doenças avaliadas nesta idade não é facilmente observada.

4.5 Coleta e Processamento da urina

Todas as amostras de urina provenientes de jato médio foram coletadas seguindo os procedimentos estabelecidos para coleta de urina pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML, 2014). Após a coleta, as amostras foram congeladas em freezer -80°C de forma a garantir a viabilidade das mesmas para as medições por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

4.6 Análise da Urina

Para as avaliações por FTIR, as amostras de urina não passaram por nenhum tipo de processamento visando a concentração do material, tais como a centrifugação ou secagem do material a vácuo. Portanto, todas as amostras foram utilizadas somente após a homogeneização simples por meio da inversão do tubo.

O procedimento, portanto, seguiu os seguintes passos:

1. Retirado dos tubos cônicos contendo o material do ultra freezer para o descongelamento natural;
2. Homogeneização do material e alíquotagem para frascos menores (2 ml);
3. Inserção de 10 μl da urina, após nova homogeneização, diretamente na face do cristal do equipamento;
4. Leitura da amostra por meio do espectrômetro.

4.7 Aquisição dos Dados

Para a análise por FTIR, foi utilizado o espectrômetro *ALPHA's Platinum ATR System* (Bruker, Germany) equipado com uma unidade ATR (superfície de diamante) em parceria com a empresa PROBES - Pesquisa, Inovação e Desenvolvimento Tecnológico – SJC - SP. As amostras foram posicionadas na face do cristal de diamante da unidade ATR, porém, sem a necessidade da compressão do material pelo grampo micrométrico, pois, as amostras analisadas estavam no estado líquido. O sinal de fundo de 32 *scans* foi realizado antes de cada análise. Os espectros de

absorbância foram adquiridos por 32 varreduras na faixa do infravermelho médio (comprimento de onda 1000 - 4000 cm^{-1}) com uma resolução de 4 cm^{-1} por amostra.

4.8 Análise dos Dados

A análise foi realizada na seguinte ordem: pré-processamento dos dados ou tratamento espectral, que incluiu a subtração do sinal de fundo, além da normalização de todos os espectros seguida da avaliação dos espectros de segunda derivada e a análise estatística. Esta etapa se baseou nos protocolos estabelecidos e descritos por Baker et al. (2014) e Yu et al. (2017), os quais utilizaram a técnica de FTIR para avaliação de materiais biológicos e de urina, respectivamente.

4.8.1 Tratamento dos Dados

Em todos os dados, foi realizado a normalização pelo pico da ureia (1468 cm^{-1}), pico característico de ser evidenciado em amostras de urina e que não apresentou variações de intensidade entre as amostras dos diferentes grupos (YU et al., 2017). Todos estes procedimentos foram realizados pelos softwares Labspec 6 (Horiba Jobin Yvon, França) e Origin® 8.5.

4.8.2 Análise Estatística

Toda a avaliação foi iniciada pelo cálculo das médias para cada grupo avaliado (SAU, DIA e HAS), de forma a se verificar as regiões que mais apresentaram diferenças entre os grupos, além da caracterização bioquímica dos componentes que mostraram maiores diferenças de intensidade. Após esta etapa, foram gerados os espectros da segunda derivada para cada grupo, de forma que todos os principais picos evidenciados nas avaliações anteriores, tivessem sua área sob a curva calculada (*área under the curve* - AUC).

Após todas as áreas calculadas para os picos de maior interesse, evidenciados por meio da literatura, os dados foram submetidos a análise descritiva e inferencial, a partir da análise de distribuição dos dados na curva, homogeneidade e homoscedasticidade. Para a verificação dos valores de mediana, amplitude, quartis e da presença de outliers foi gerado o gráfico *boxplot*. Para a observação de significância estatística entre os resultados, foi aplicado testes paramétrico e não paramétrico, Teste T de *Student* e Mann-Whitney, respectivamente, uma vez que

houve uma diferença na distribuição dos dados pela observação dos gráficos do teste de normalidade.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para um valor $p \leq 0,05$, ou seja, com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Pela avaliação das médias espectrais dos dados obtidos de amostras de urina provenientes de participantes saudáveis (SAU), diabéticos (DIA) e hipertensos (HAS), pode-se verificar diferenças de intensidade entre os espectros e variações entre os grupos em regiões espectrais específicas (Figura 2).

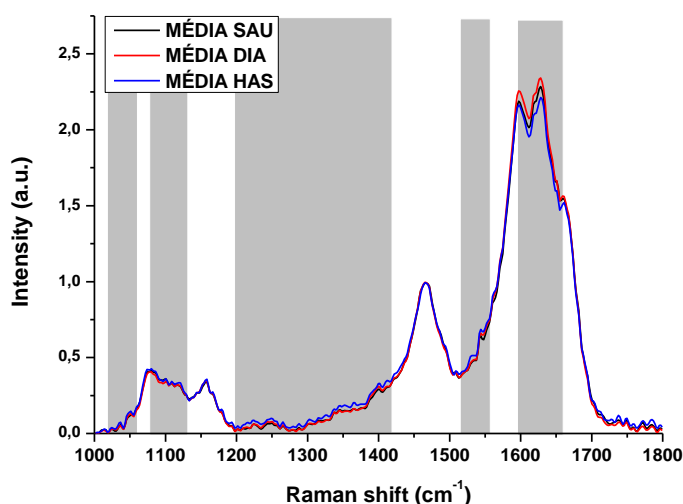


Figura 2: Média espectral para os grupos SAU, DIA e HAS no intervalo espectral de 1000 a 1800 cm^{-1} .

Fonte: o autor.

A partir das médias obtidas para todos os grupos, foi realizado a caracterização bioquímica, visando verificar os principais picos presentes na urina (Figura 3). **As diferenças entre os espectros médios para cada grupo avaliado podem ser evidenciadas na Figura 4.**

Os picos e as suas atribuições podem ser verificados na Tabela 5.

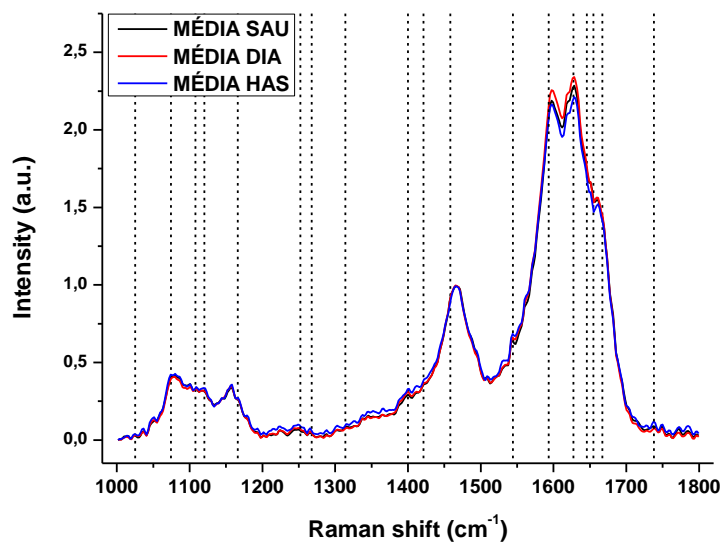


Figura 3: Principais picos evidenciados nos espectros da urina de pacientes saudáveis (SAU), diabéticos (DIA) e hipertensos (HAS).

Fonte: o autor.

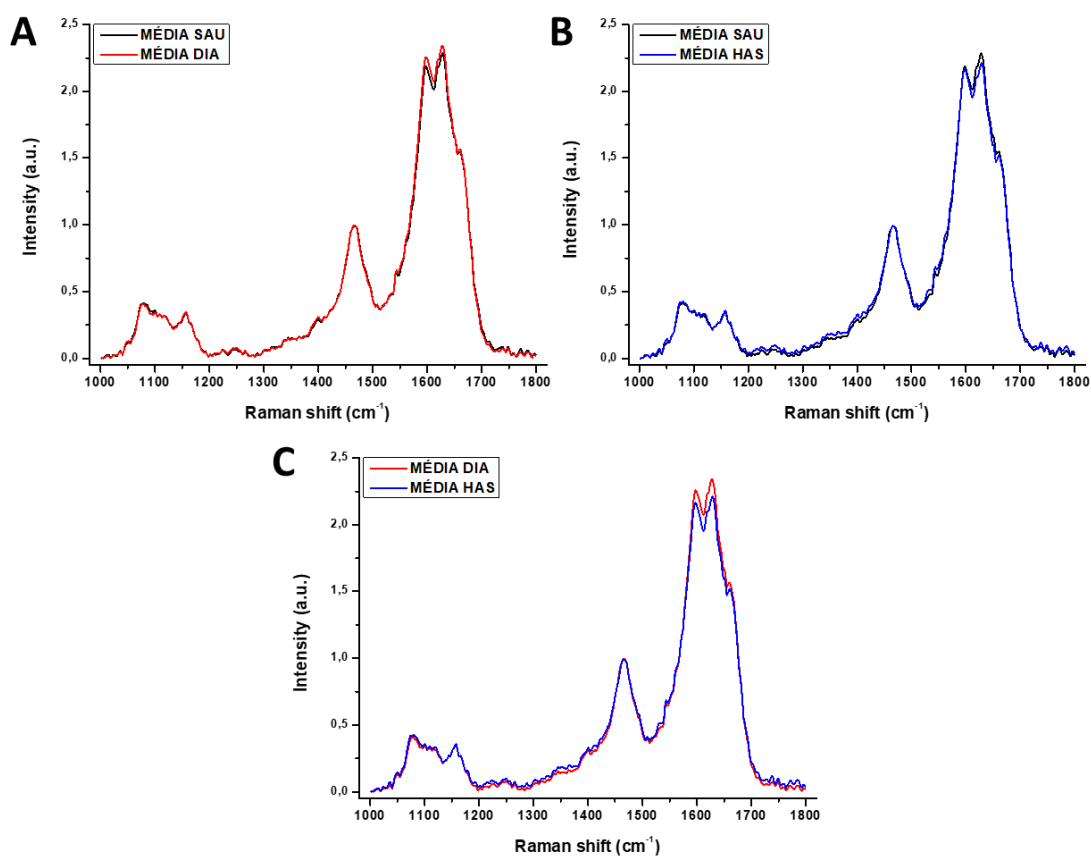


Figura 4: Diferenças entre os espectros médios da urina de participantes saudáveis (SAU), diabéticos (DIA) e hipertensos (HAS). Intervalo espectral entre 1000 a 1800 cm^{-1} . A: SAU x DIA; B: SAU x HAS; C: DIA x HAS.

Fonte: o autor.

Tabela 5: Principais picos observados nos espectros dos grupos SAU, DIA e HAS e suas atribuições.

Picos (cm ⁻¹)	Atribuição
1024	(CH ₂ -CH ₃) - Proteínas e Lipídeos
1070	Estiramento C-O α-anômero – Glicose
1105	Carboximetilisina
1121	Glicose, manose-6-fosfato, resíduos de sacarídeos
1169	Vibrações simétricas e assimétricas (C-O-C) do açúcar – Glicosilação, estiramento COH da tirosina e C-O de proteínas.
1251	Carboximetilisina
1265	Triglicérides
1313	Vibrações CH ₂ de α-anômeros – Proteínas
1400	(ν _s COO ⁻¹) estiramento simétrico e assimétrico do radical carboxil do grupo carboxilato – Lactato
1420	(CH ₂ -CH ₃) - Proteínas e Lipídeos
1545	Amida II (flexão N-H) – Proteínas
1630	Ureia
1644	Amida I (α-helix) – Proteínas
1670	Amida I (β-sheet) – Proteínas
1735	Estiramento C=O, Ésteres, Lipídeos

Fonte: Movasaghi, Rehman, Rehman, 2007; Scott et al., 2010; Ahmad et al., 2014; Ramalingam et al., 2014; Yu et al., 2017.

5.1 Cálculo das áreas abaixo da curva

Para que se pudesse verificar as possíveis alterações bioquímicas entre os grupos pesquisados, foi realizado o cálculo da área de cada pico citado na Tabela 5 para todos os participantes de cada grupo. Desta forma, os principais componentes avaliados foram a glicosúria, proteinúria, lipidúria, além de outros componentes como o lactato e a ureia. Deve-se ressaltar que todos os valores obtidos foram provenientes de áreas calculadas a partir do gráfico da segunda derivada para cada medida de todos os grupos (Figura 4).

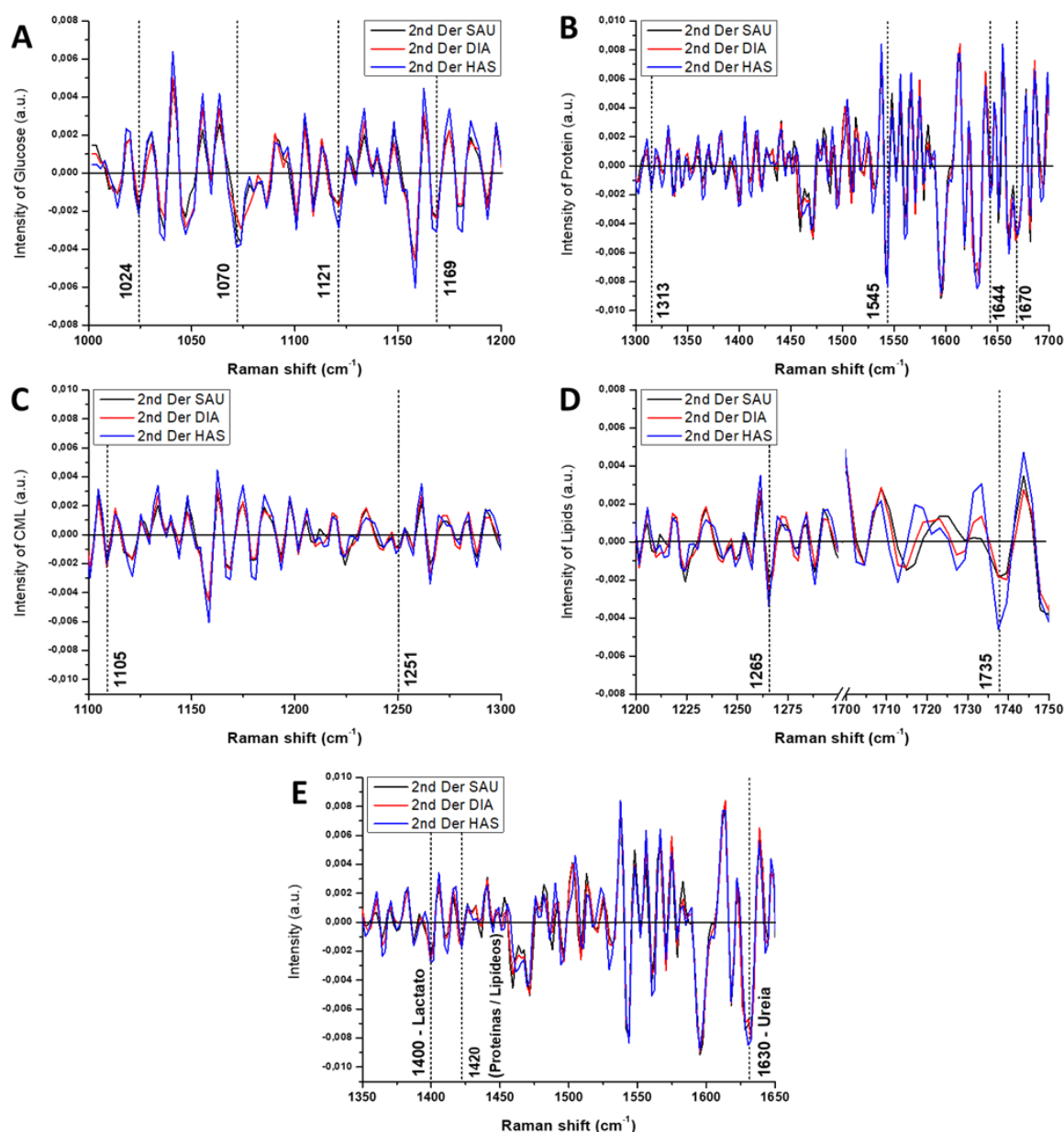


Figura 5: Espectros de segunda derivada (*2nd Der*) para os grupos SAU, HAS e DIA. Os picos marcados foram escolhidos para verificar as alterações entre os grupos. Avaliação dos picos relacionados a: A – glicose; B – Proteínas; C – CML; D – Lipídeos; E – Lactato, Proteínas / Lipídeos e Ureia.

Fonte: o autor.

5.2 Análise da concentração de glicose

A partir dos valores de área obtidos individualmente para os picos 1024, 1070, 1151 e 1169 cm⁻¹, foi gerado a mediana de todos os valores para os diferentes grupos: SAU, DIA e HAS. Em relação aos picos verificados, foi possível notar que para todos os picos houve um aumento na área para as amostras de urina provenientes de

pacientes com hipertensão em relação aos outros grupos. Além disso, para os picos de 1070 e 1121 cm^{-1} , foi verificado um aumento da área para o grupo diabético em relação ao grupo saudável, porém, para os picos 1024 e 1169 cm^{-1} , a área foi maior para o grupo saudável quando comparado com o grupo diabético. Todas as informações e valores de área podem ser evidenciados na Figura 5.

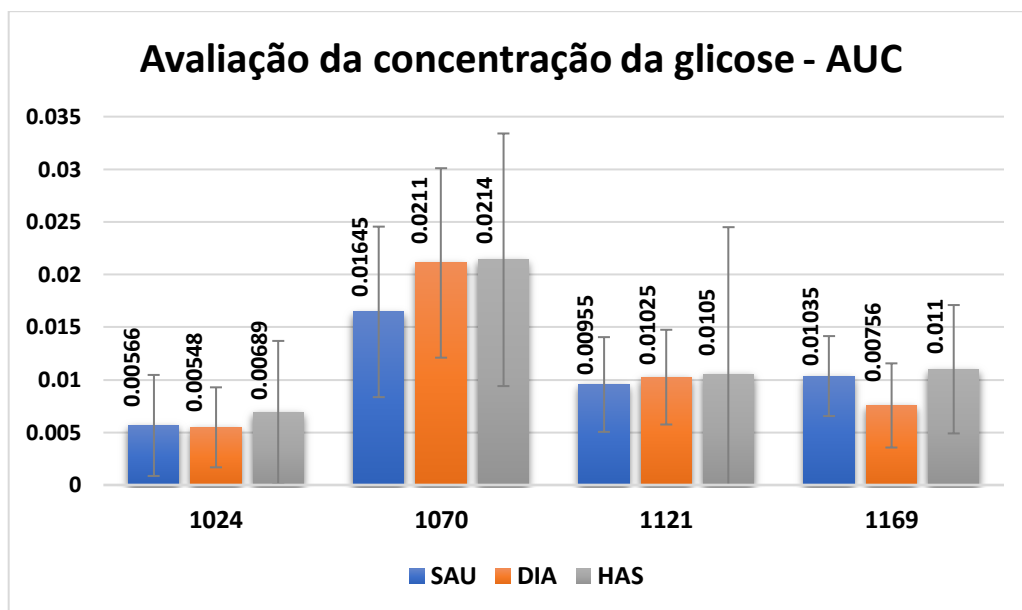


Figura 6: Valores de área calculados para os picos característicos de glicose obtidos para os grupos avaliados.

Fonte: o autor.

De forma a se evidenciar melhor a disposição dos dados, principalmente no que diz respeito a mediana (usada na montagem dos gráficos de barras), a amplitude amostral, os quartis e a presença de outliers (amostras fora do padrão observado para a maioria), foi gerado o gráfico *boxplot* para cada pico, os quais, podem ser notados na Figura 6.

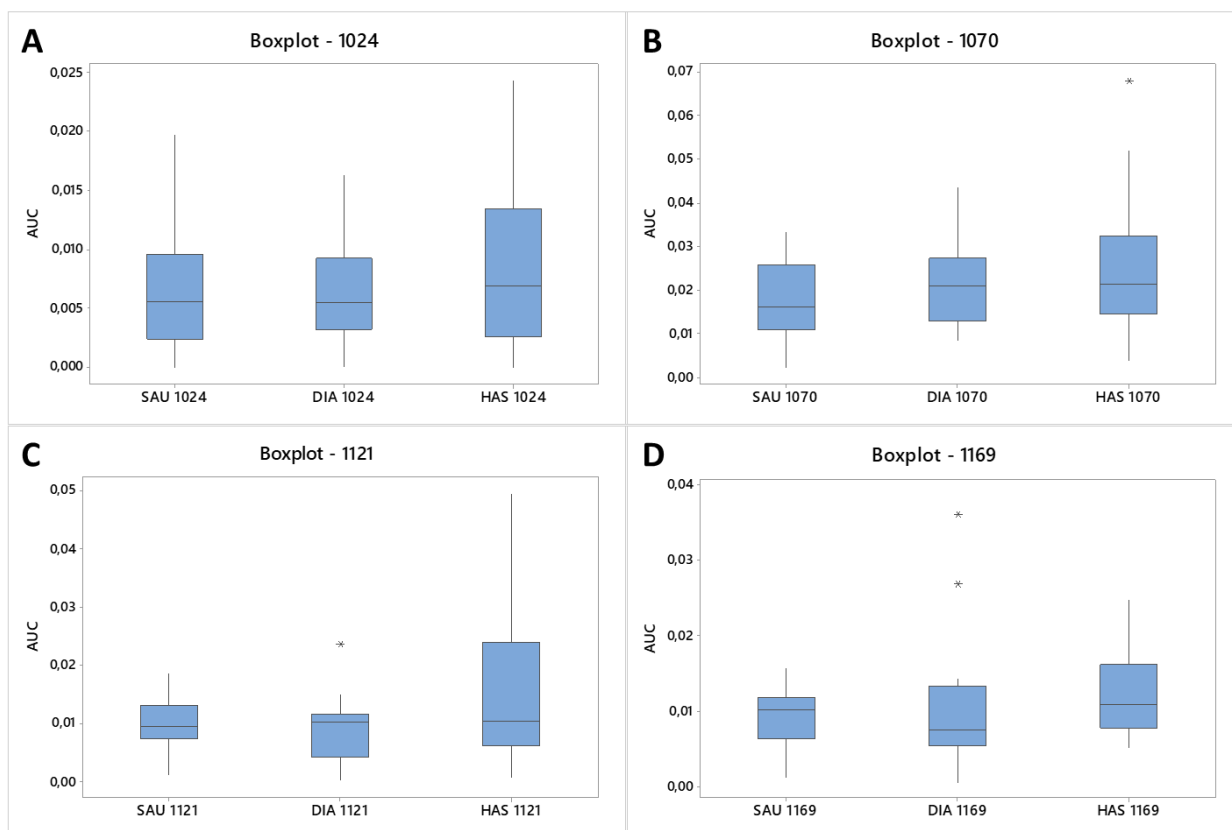


Figura 7: Gráficos *boxplot* para picos característicos da glicosúria para todos os grupos avaliados. A: 1024 cm⁻¹; B: 1070 cm⁻¹; C: 1121 cm⁻¹; D: 1169 cm⁻¹.

Fonte: o autor.

5.3 Análise da concentração de proteínas

Na avaliação dos picos característicos de proteínas na urina, 1313, 1545, 1644 e 1670 cm⁻¹, foi possível perceber que houve diferentes situações em relação a concentração deste componente na urina. Para o pico de 1313 cm⁻¹, foi percebido que a concentração de proteína foi menor para os grupos diabético e hipertenso em relação ao grupo saudável. Para o pico de 1545 cm⁻¹, a área calculada para os grupos saudável e diabético foi aproximadamente a mesma, sendo diminuída apenas para o grupo hipertenso. Para os picos 1644 e 1670 cm⁻¹, as áreas calculadas para o grupo saudável foram inferiores em relação aos outros grupos, sendo a maior concentração verificada para o grupo diabético no pico de 1670 cm⁻¹ e a maior concentração para o grupo hipertenso, em relação ao pico de 1644 cm⁻¹. Todas estas informações podem ser visualizadas na Figura 7.

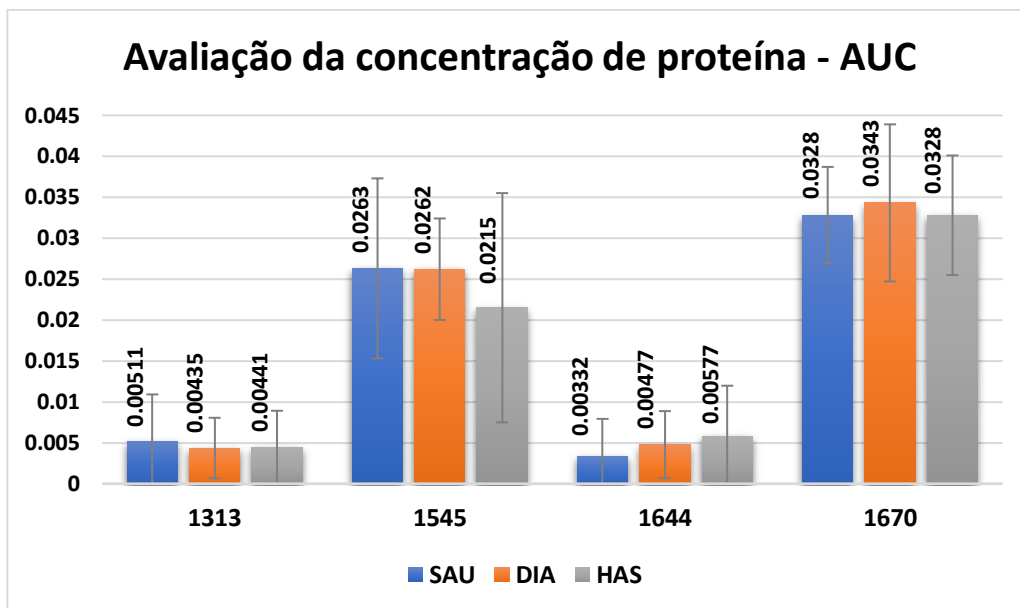


Figura 8: Valores de área calculados para os picos característicos de proteínas obtidos para os grupos avaliados.

Fonte: o autor.

Na figura 8, pode-se notar todas as informações referentes aos gráficos *boxplot* obtidos para os picos relacionados a proteinúria e avaliados para todos os grupos estudados. Deve-se ressaltar que todos os valores de mediana observados no *boxplot* foram utilizados para gerar o gráfico de barras da Figura 7.

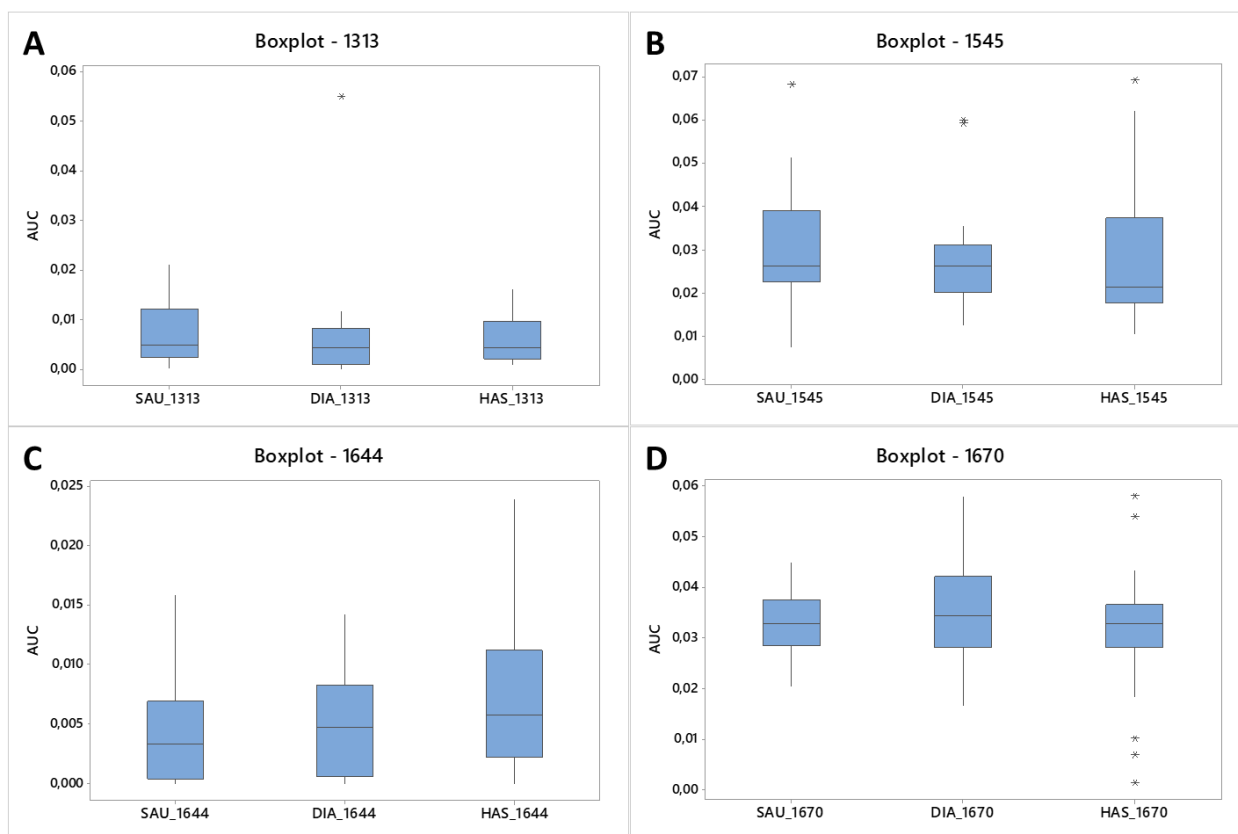


Figura 9: Gráficos *boxplot* para picos característicos da proteinúria para todos os grupos avaliados. A: 1313 cm^{-1} ; B: 1545 cm^{-1} ; C: 1644 cm^{-1} ; D: 1670 cm^{-1} .

Fonte: o autor.

5.4 Análise da concentração da carboximetilisina (CML)

Os picos observados para a avaliação da concentração de CML na urina foram 1105 e 1251 cm^{-1} . Pela observação dos valores de área obtidos, foi possível verificar que para o pico de 1105 cm^{-1} , a maior concentração foi notada para o grupo hipertenso em relação aos grupos diabéticos e grupo saudável. No entanto, para o pico de 1251 cm^{-1} , a maior concentração do agente final de glicação avançada (AGE) foi observada para o grupo diabético, seguido pelo grupo hipertenso e saudável. Os valores obtidos para cada grupo podem ser observados na Figura 9.

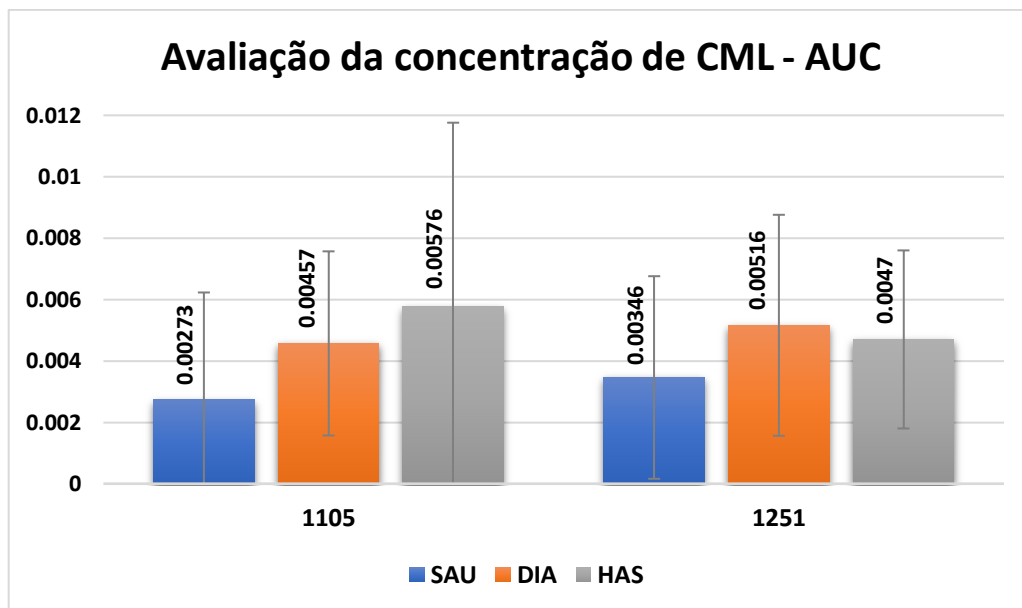


Figura 10: Valores de área calculados para os picos característicos da CML obtidos para os grupos avaliados.

Fonte: o autor.

Os gráficos *boxplot* gerados para a evidência da presença do AGE carboximetilisina na urina em todos os grupos avaliados podem ser observados na Figura 10. Os valores da mediana obtidos no gráfico foram utilizados para a construção do gráfico de barras presente na Figura 9.

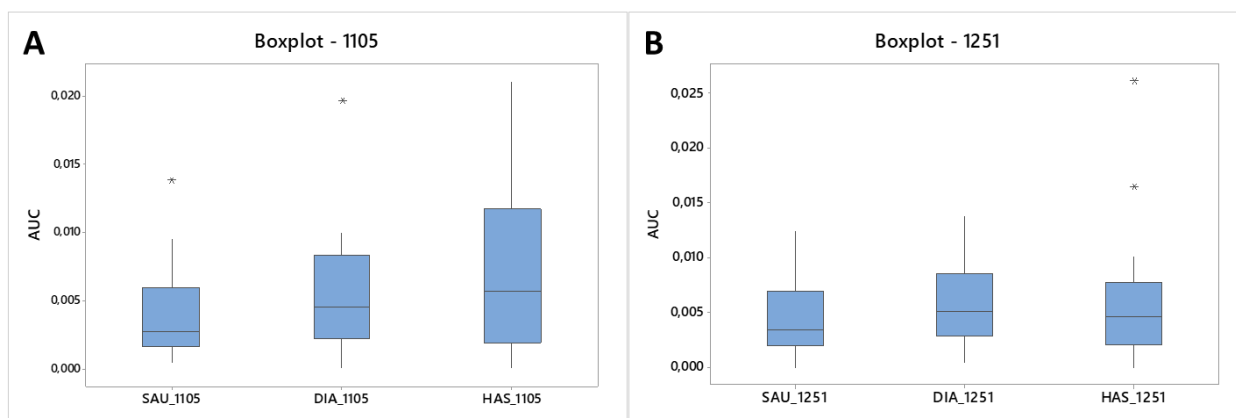


Figura 11: Gráficos *boxplot* para picos característicos da carboximetilisina na urina para todos os grupos avaliados. A: 1105 cm⁻¹; B: 1251 cm⁻¹.

Fonte: o autor.

5.5 Análise da concentração de lipídeos

Em relação a concentração dos lipídeos, foi possível notar que, para ambas as doenças avaliadas, observou-se uma concentração superior em relação ao grupo saudável. Contudo, os maiores aumentos, para os dois picos avaliados (1265 e 1735 cm^{-1}), foram observados para o grupo hipertenso (Figura 11).

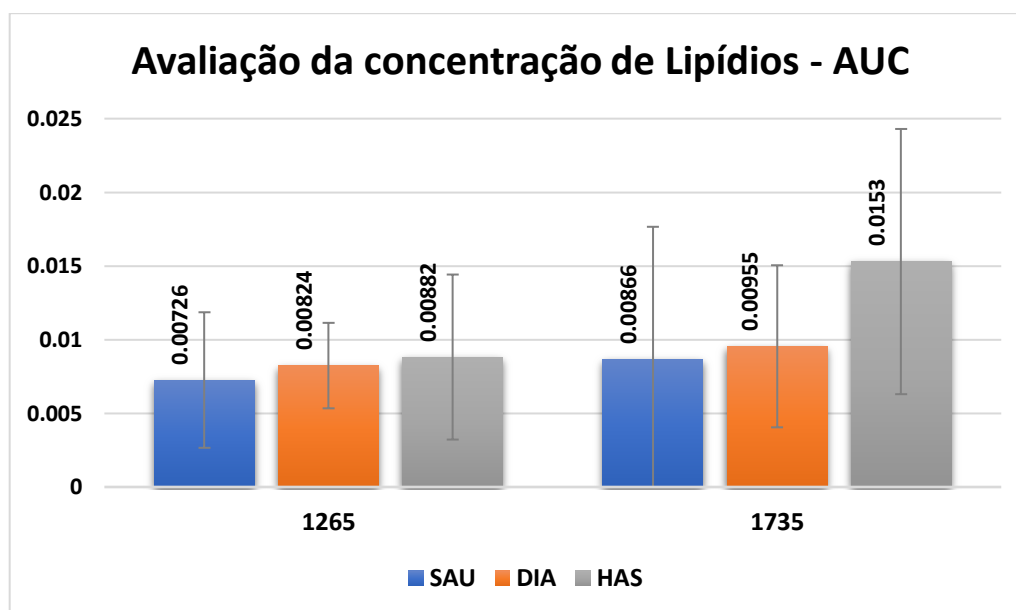


Figura 12: Valores de área calculados para os picos característicos de lipídeos obtidos para os grupos avaliados.

Fonte: o autor.

Para todos os picos analisados para a verificação da lipidúria, foi gerado o gráfico *boxplot*, o qual permitiu que fosse feita a observação de diversos parâmetros como a mediana, utilizada na geração do gráfico de barras da Figura 11, além dos valores de amplitude, quartis e outliers (Figura 12).

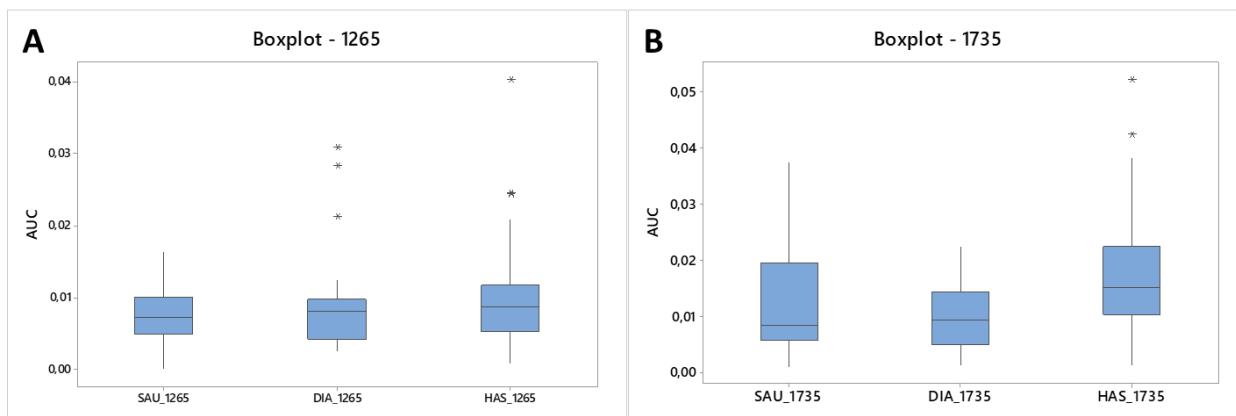


Figura 13: Gráficos *boxplot* para picos característicos da lipidúria para todos os grupos avaliados. A: 1265 cm^{-1} ; B: 1735 cm^{-1} .

Fonte: o autor.

5.6 Análise da concentração de lactato, proteínas/lipídeos e ureia

Na avaliação do lactato, atribuído ao pico de 1400 cm^{-1} , pode-se verificar uma grande semelhança entre todos os grupos, demonstrando, neste estudo, a ausência de variação na concentração do mesmo. Outro pico atribuído aos componentes proteínas e lipídeos (1420 cm^{-1}), não apresentou grandes variações entre os grupos avaliados, porém, notou-se uma maior concentração deste elemento para o grupo hipertenso em relação aos demais, com uma menor concentração para o grupo diabético. A ureia, importante elemento avaliado e atribuído ao pico de 1630 cm^{-1} , foi observada com um aumento de concentração para o grupo diabético, seguido pelo grupo hipertenso e saudável. Todas as informações referentes aos valores de área podem ser vistas na Figura 13.

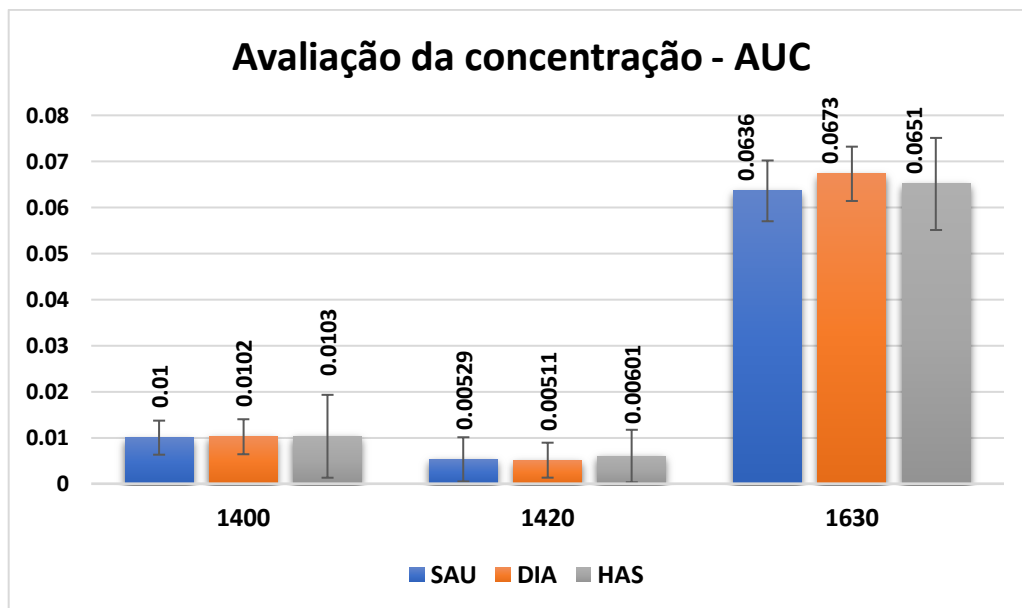


Figura 14: Valores de área calculados para os picos característicos de lactato (1400 cm^{-1}), proteínas/lipídeos (1420 cm^{-1}) e ureia (1630 cm^{-1}) obtidos para os grupos avaliados.

Fonte: o autor.

Para determinar o valor da mediana e para a análise dos aspectos de amplitude, quartis e outliers, foram gerados os gráficos *boxplot* para todos os picos analisados. Tais observações podem ser vistas na Figura 14.

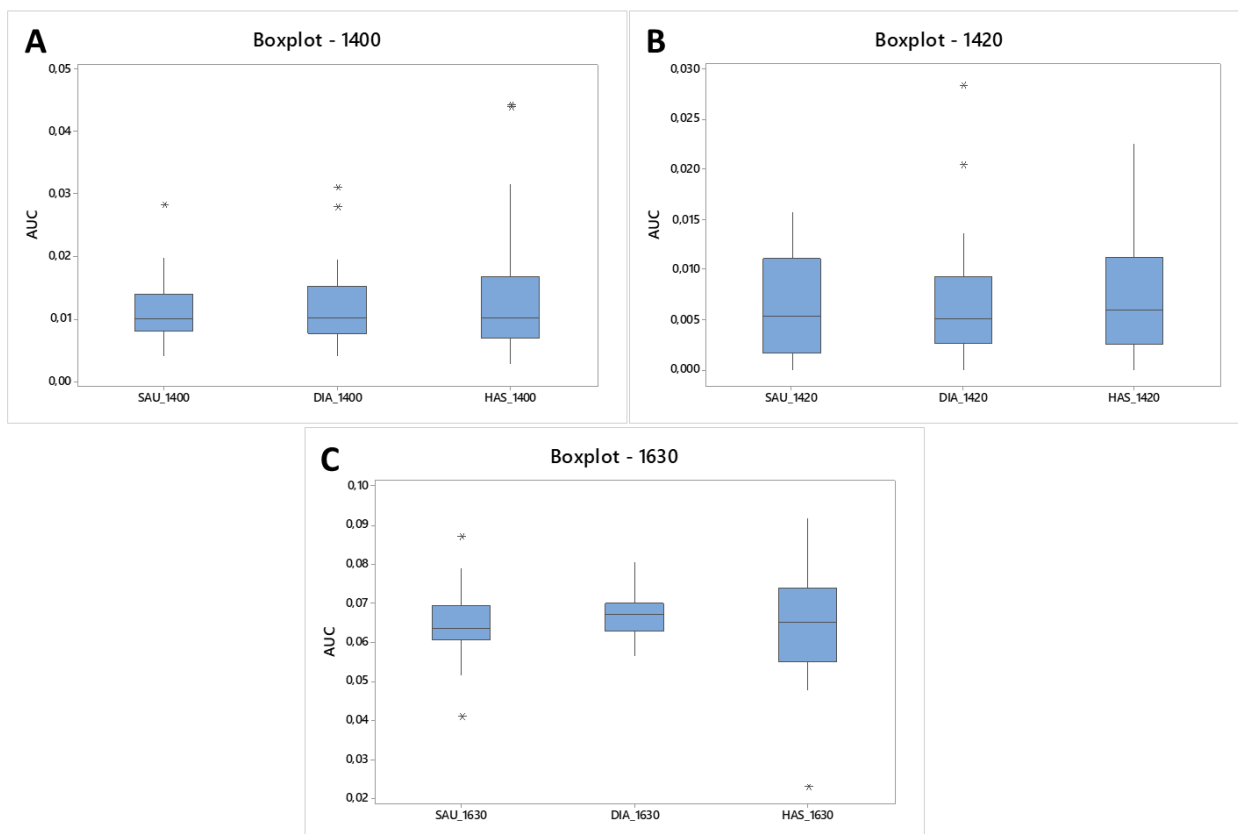


Figura 15: Gráficos *boxplot* para picos característicos do lactato, proteínas/lipídeos e ureia para todos os grupos avaliados. A: Lactato - 1313 cm^{-1} ; B: Proteínas / Lipídeos - 1545 cm^{-1} ; C: Ureia - 1644 cm^{-1} .

Fonte: o autor.

5.7 Análise estatística

A avaliação da significância dos dados baseado no valor de $p \leq 0,05$, ou seja, 5% de probabilidade de as diferenças evidências terem sido encontradas por outras variáveis que não as levantadas no estudo.

Para a obtenção dos valores de p , todos os dados por pico avaliado para cada grupo (SAU, DIA e HAS) foram testadas quanto a sua característica de distribuição (normal e não normal) e posteriormente determinado o tipo de teste a ser utilizado.

Embora tenha sido verificado uma diferença na concentração de diversos elementos bioquímicos analisados entre os grupos, apenas em três situações foram notadas significância estatística. As diferenças nas concentrações obtidas neste estudo que apresentaram significância estatística foram para as comparações na avaliação da glicosúria (1169 cm^{-1}) entre as amostras provenientes de hipertensos e diabéticos, na qual o grupo HAS apresentou uma maior concentração em relação ao grupo DIA ($p = 0,014$), na avaliação da lipidúria (1735 cm^{-1}) entre hipertensos e

diabéticos, onde foi notado uma maior concentração de lipídeos na urina do grupo HAS em relação ao grupo DIA ($p = 0,031$) e na avaliação da concentração da concentração da carboximetilisina (1105 cm^{-1}) entre hipertensos e saudáveis, onde foi verificado uma maior concentração do CML na urina do grupo HAS em relação ao grupo SAU ($p = 0,012$) (Figura 15). Todos os valores de p obtidos podem ser evidenciados na Tabela 6.

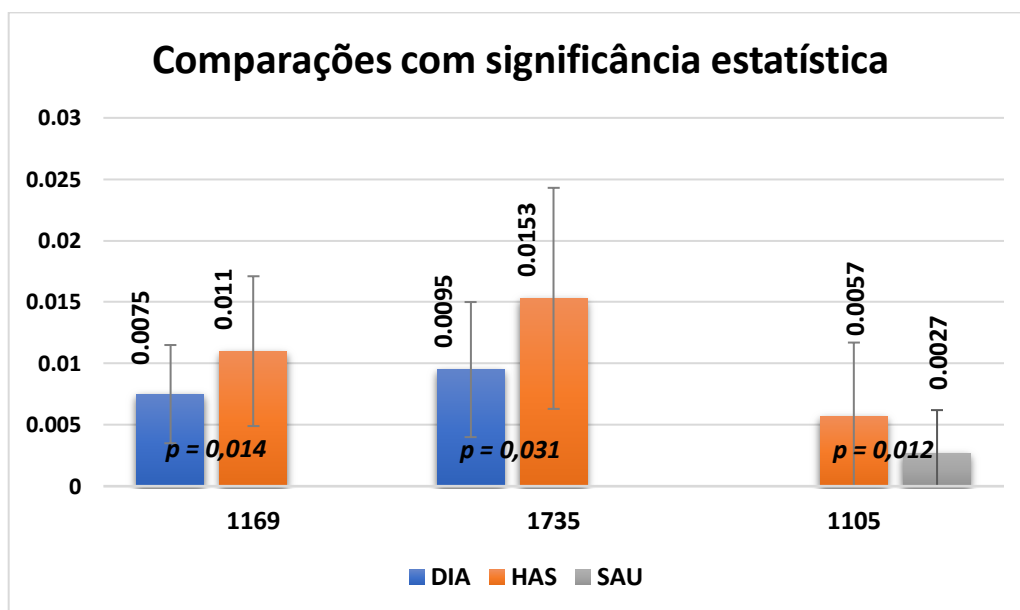


Figura 16: Gráfico das concentrações para as comparações dos componentes com significância estatística e seus respectivos valores de p . Glicosúria (1169 cm^{-1}); Lipidúria (1735 cm^{-1}); Carboximetilisina (1105 cm^{-1}).

Fonte: o autor.

Tabela 6: Valores de p obtidos pela comparação entre os grupos SAU, DIA e HAS para diversos componentes bioquímicos.

Componentes	Pico (cm^{-1})	SAU x DIA	SAU x HAS	DIA x HAS
Glicose	1024	0,914	0,268	0,197
	1070	0,283	0,134	0,68
	1121	0,313	0,545	0,26
	1169	0,174	0,253	0,014
Proteínas	1313	0,161	0,416	0,448
	1545	0,429	0,532	0,848
	1644	0,655	0,104	0,343
	1670	0,48	0,958	0,62

CML	1105	0,245	0,012	0,08
	1251	0,155	0,835	0,192
Lipídeos	1265	0,71	0,58	0,21
	1735	0,903	0,077	0,031
Lactato	1400	0,92	0,25	0,27
Proteínas / Lipídeos	1420	0,78	0,51	0,34
Ureia	1630	0,19	0,59	0,58

Valores de p significativo ($p \leq 0,05$). SAU: saudável; DIA: diabético; HAS: hipertenso.

Fonte: o autor.

6 DISCUSSÃO

A avaliação da urina na busca de informações referentes as condições clínicas presentes no organismo são de grande importância, uma vez que possibilitam um acompanhamento a partir de um material de fácil aquisição e sem procedimentos invasivos. Neste estudo, foram avaliadas amostras de urina de participantes com quadros confirmados de diabetes mellitus (DIA) e hipertensão (HAS), além de participantes sem nenhum quadro patológico, sendo, portanto, classificados como saudáveis (SAU).

O entendimento inicial das diferenças bioquímicas entre os grupos avaliados foi possível pela comparação das médias gerais (Figura 2). Contudo, deve-se salientar que as mudanças de intensidade entre os três grupos avaliados não foram significativas, mostrando uma grande semelhança intragrupo. Entretanto, alterações significativas foram encontradas entre os grupos SAU vs HAS e DIA vs HAS.

Os picos relacionados a importantes elementos que são evidenciados na urina e que podem fornecer informações quanto as características clínicas dos indivíduos avaliados foram relacionadas a concentração de glicose, elemento característico de ser observado na urina de pacientes diabéticos, proteínas, constituintes que em sua maioria, são detectados na urina de pessoas hipertensas e lipídeos, que dependendo da situação também podem ser evidenciados em urinas de pacientes diabéticos. Além destes elementos, a carboximetilisina, AGE comumente observado na urina de pacientes diabéticos devido a condição de hiperglicemia. Outros elementos também foram avaliados, como o lactato, substância utilizada na avaliação de pacientes

diabéticos e a ureia, componente observado na urina de pacientes hipertensos e diabéticos.

A glicose, componente amplamente observado em excesso em pacientes diabéticos, quando em excesso no sangue, ao passarem pela filtração pelos rins serão liberados na urina. Em relação aos picos de 1070 e 1121 cm^{-1} , notou-se um aumento na concentração da glicose na urina de participantes diabéticos em relação aos participantes saudáveis. Para estes dois picos, foi possível confirmar o já esperado e notado em diversos outros exames laboratoriais que comprovam que em pacientes diabéticos ocorre a presença da glicosúria em relação a pacientes não diabéticos (PATEL et al., 2012; STRIDE et al., 2005; HARKNESS, 1962). Tais achados também corroboram com o estudo de Scott et al. (2010), que pela avaliação da saliva de pacientes diabéticos e saudáveis, notaram um aumento do pico de 1070 cm^{-1} para diabéticos, atribuído por eles a vibrações do açúcar e fosfolípídeos, correlacionando estes achados a uma maior presença de AGEs devido ao processo de glicosilação.

No entanto, devemos ressaltar que, para todos os picos avaliados, a concentração deste elemento na urina de pacientes hipertensos foi superior em relação a todos os outros grupos. Uma das prováveis explicações está no fato de que o uso de medicamentos diuréticos pode levar a uma glicosúria sem elevação da glicemia (IACS, 2016; DAVIDSON, 1938). Em nosso estudo, 64% dos participantes fizeram uso de diuréticos, podendo, portanto, ter contribuído para o aumento da intensidade deste componente em relação ao grupo SAU e DIA, mesmo sem hiperglicemia, o que os enquadraria em um quadro de intolerância a glicose ou o próprio diabetes. Este aumento na concentração da glicose nas urinas de pacientes hipertensos, especificamente em relação ao pico de 1169 cm^{-1} , mostrou ser estatisticamente significativa quando comparado a urina de participantes diabéticos, obtendo um valor de $p = 0,014$. Contudo, devemos considerar que este pico, no estudo de Ahmad et al. (2014), também está associado a presença do estiramento COH da tirosina e ao estiramento C-O de proteínas, componentes também envolvidos com DIA e HAS.

Outro importante elemento estudado na urina foi a concentração de proteínas. Entre os picos avaliados, para o de 1313 cm^{-1} , não foi observado aumentos de concentração para os grupos DIA e HAS em relação ao grupo SAU, fato também verificado por Caixeta et al (2020), os quais verificaram um aumento deste pico na saliva de ratos não diabéticos em relação a ratos com diabetes durante o tratamento

com insulina. Em relação ao pico de 1545 cm^{-1} , também não foi verificada diferença na concentração entre os grupos SAU e DIA, porém, a concentração para o grupo HAS esteve diminuída em relação aos outros. Se considerarmos os achados de Yu et al. (2017) e de Oliver et al. (2015), os quais associaram este pico a proteinúria indicando uma provável progressão de lesão renal, podemos inferir que os participantes para ambas as doenças avaliadas, não apresentam quadros de lesão renal grave. Tal inferência se torna possível, uma vez que de acordo com os exames e avaliação clínica pelo médico responsável, nota-se para a maioria dos casos, um controle medicamentoso para os grupos diabéticos e hipertensos, cuja finalidade é evitar o descontrole da doença e conseqüentemente, alterações renais.

Aumentos na concentração de proteína na urina foram observados para os grupos com doenças em relação ao grupo normal para os picos de 1644 cm^{-1} , no qual foi verificada uma maior proteinúria para o grupo HAS seguido do grupo DIA e para o pico de 1670 cm^{-1} , cuja maior concentração foi notada para o grupo DIA em relação ao grupo SAU e HAS, cujas concentrações foram semelhantes. Esta proteinúria pode nos indicar uma situação de aumento de proteínas na corrente sanguínea, que pode ser proveniente de uma alimentação rica em purinas. De acordo com o estudo de Sekkoum et al. (2016), na avaliação de cálculos renais na urina, o pico de 1667 cm^{-1} , ligado a proteínas também pode ser atribuído e relacionado a presença de ácido úrico na urina. Tal elemento, que é um produto de degradação das purinas, amplamente presente em alimentos ricos em proteínas está muito associado ao desenvolvimento do diabetes tipo 2, hipertensão e problemas renais, além de agravar quadros clínicos já instalados, como a nefropatia diabética (FOUAD, FATHY, ZIDAN, 2016; SHAH, BJORNSTAD, JOHNSON, 2016; LI et al., 2014; KODAMA et al., 2009; KRISHNAN et al., 2007).

Deve-se considerar que os aumentos na concentração de proteínas na urina para o grupo DIA e HAS já é esperado, uma vez que ocorre alterações na função renal, a qual permite que ocorra um aumento na concentração de proteínas. Este fato já é sabido e detectado por exames específicos, os quais incluem a detecção de microalbuminúria, principalmente para pacientes diabéticos, uma vez que este achado pode indicar um maior risco de acometimento cardiovascular (CORRÊA et al., 2006). Além disso, deve-se ressaltar que a nefropatia, a qual promove uma proteinúria bem como alterações na pressão sanguínea sistêmica são características de pacientes

diabéticos, principalmente em quadros de diabetes a longo tempo ou descontrolados (COOPER; GILBERT; EPSTEIN, 1998).

Outro importante componente encontrado na urina e muito associado ao excesso do consumo de comidas ricas em gordura e açúcar é a carboximetilisina, um AGE que está intimamente ligado a quadros de diabetes devido a presença da hiperglicemia e que tem a capacidade de modificar as características funcionais de diversas estruturas biológicas (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008). Dentre os grupos avaliados, foi notado um aumento neste componente na urina para os grupos das doenças avaliadas (diabetes e hipertensão) em relação a urina do grupo de participantes saudáveis. Embora a associação da CML seja amplamente feita com quadros de diabetes, deve-se considerar que o excesso de AGEs também tem importante ação nos vasos sanguíneos, gerando um enrijecimento dos mesmos e consequentemente, promovendo quadros de hipertensão (MCNULTY; MAHMUD; FEELY, 2007). Além disso, alguns estudos mostram que apenas a ingestão de AGEs na alimentação já podem ocasionar o aumento dos mesmos no soro e na urina, independente da presença da hiperglicemia (STIRBAN et al., 2008; MARK et al., 2014).

Com isso, podemos entender que os picos referentes a CML e utilizados neste estudo, podem ser utilizados como marcadores para a diferenciação da urina de diabéticos e hipertensos em relação a pacientes saudáveis, principalmente no que diz respeito a comparação entre a urina dos grupos HAS x SAU, que neste estudo, foi classificada como estatisticamente significativa ($p = 0,012$).

As mesmas observações notadas para a presença da CML na urina de pacientes com doenças em relação a urina de pacientes saudáveis foram verificadas para a presença de lipídeos, ou seja, houve um aumento na concentração deste elemento na urina dos grupos DIA e HAS em relação ao grupo SAU. Poucas informações são evidenciadas na literatura em relação ao aumento da concentração de lipídeos na urina para pacientes diabéticos e hipertensos, porém, de acordo com Lúcio Neto, Rosa e Barbosa (2014), a hiperglicemia pode ser associada a várias alterações advindas da condição de síndrome metabólica, podendo ser evidenciado um aumento na concentração de triglicérides. Outro importante quadro clínico observado em pacientes diabéticos é a cetoacidose diabética que pode levar a um aumento na liberação de ácidos graxos pelo fígado a partir do processo de lipólise e da produção de corpos cetônicos (DAMIANI, DAMIANI, 2008). Além disso, a avaliação

da saliva de pacientes diabéticos realizada por Scott et al. (2010), demonstraram que a concentração de ésteres de lipídeos, em relação ao pico de 1735 cm^{-1} foi maior para diabéticos em relação a saliva normal. Avaliando os dados obtidos neste estudo, pode-se perceber quando comparado os grupos DIA x HAS, a presença de significância estatística ($p = 0,031$), colocando, portanto, o pico de 1735 cm^{-1} , como marcador para a diferenciação entre a urina destes dois grupos.

No que diz respeito a avaliação do lactato na urina dos participantes do estudo, composto orgânico resultante da glicólise anaeróbica (COELHO; GRAÇA; KOUYOUMDJIAN, 2011) e que tem o diabetes como um fator de risco para complicações, como a acidose láctica (METZ et al., 2005), não foi percebido alterações entre os três grupos avaliados, indicando a ausência de alterações deste componente na urina. Contudo, deve-se salientar que Ahmad et al. (2014), após avaliar a urina de mulheres saudáveis, afirmaram que o pico de 1399 cm^{-1} , atribuído ao lactato / ácidos carboxílicos são componentes característicos da urina normal. Ademais, Scott et al (2010) demonstraram uma diminuição da intensidade do pico de 1400 cm^{-1} , atribuído ao grupo carboxilato em amostras de saliva de pacientes diabéticos em relação a pacientes normais.

Para o pico de 1420 cm^{-1} , atribuído a proteínas e lipídeos, também não foi possível evidenciar mudanças significativas de concentração considerando os três grupos juntos. Contudo, resultados relacionados a avaliação de proteínas e a lipídeos neste estudo e em outros, mostraram variações nestes elementos quando comparado urinas de pacientes diabéticos e saudáveis (YU et al., 2017; OLIVER et al., 2015; LI et al., 2014).

A hipertensão e o diabetes são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência renal crônica, uma vez que a doença descontrolada ocasiona lesões nos vasos sanguíneos deixando-os mais rígidos, dificultando o funcionamento renal. Um dos primeiros sinais de que os rins estão apresentando problemas pode ser evidenciado pelo aumento da ureia e da creatinina (SBD, 2014). Assim, outro importante elemento envolvido com as doenças avaliadas neste estudo foi a ureia, tido como um importante marcador para o metabolismo de proteínas no organismo (NISSIM et al., 1992). O pico avaliado, 1630 cm^{-1} e atribuído a ureia foi evidenciado com uma concentração superior para o grupo DIA, corroborando com os achados na literatura (MORTEZA et al., 2012). Ainda de acordo com a SBD (2014), o aumento da microalbuminúria em pacientes diabéticos deve ser visto como um sinal

de alerta, pois esta alteração, acontece anos antes do aparecimento dos quadros de hipertensão e lesões renais. Tais observações em relação a presença da ureia na urina como indicador de lesão renal ou de uma alimentação rica em proteínas pode ser evidenciada nos estudos de Ahmad et al. (2014) e Meyer e Hostetter (2007).

A importância de se avaliar os elementos bioquímicos na urina de pacientes diabéticos e hipertensos está no fato de ambas as doenças estarem muito associadas e serem fatores de risco para o desenvolvimento de diversas outras complicações que envolvem o sistema circulatório, renal, sensorial, além de outras estruturas e funções orgânicas (AMARTEY, NSIAH, MENSAH, 2015; AMERICAN DIABETICS ASSOCIATION, 2015, 2012; SANTOS et al., 2008). Além da hiperglicemia e da pressão arterial elevada, outras situações como níveis elevados de lipídeos, grandes quantidades de ingestão de alimentos ricos em proteínas e lipídeos e tabagismo tem sido considerados importantes fatores de risco para complicações renais, principalmente a nefropatia diabética (LÚCIO NETO, ROSA, BARBOSA, 2014; SORTICA et al., 2011; CARPENA et al., 2010).

Portanto, a realização da avaliação da urina em pacientes hipertensos e diabéticos pode nos fornecer importantes informações para um melhor conhecimento da situação de vários elementos bioquímicos no organismo, que quando monitorados podem ser fundamentais para evitar complicações ocasionadas pelas doenças de base. Ao considerarmos que a técnica de FTIR tem a capacidade de analisar todos os componentes bioquímicos presentes no material urinário, temos uma importante ferramenta que permite que toda a avaliação urinária ocorra de forma mais rápida e eficaz, não dependendo de processos demorados ou de várias amostras, uma vez que a quantidade utilizada para a avaliação é mínima e sem a necessidade de tratamentos ou componentes adicionais para a sua manutenção.

7 CONCLUSÃO

A avaliação da urina de participantes diabéticos, hipertensos e saudáveis por meio da técnica de FTIR nos permitiu evidenciar diferenças em diversos componentes bioquímicos para todos os casos. Em regiões espectrais de componentes específicos, tais como a glicose, proteínas, lipídeos, carboximetilisina e ureia, foi possível evidenciar diferentes concentrações entre os grupos avaliados.

Na avaliação da glicosúria, foi evidenciado uma maior concentração de glicose na urina de diabéticos (DIA) em relação ao grupo saudável (SAU) para os picos de 1070 e 1121 cm^{-1} e para o grupo hipertenso (HAS), todos os picos apresentaram-se com concentração superior ao grupo saudável. O pico 1169 cm^{-1} , atribuído a glicose apresentou significância estatística ($p = 0,014$) entre os grupos DIA e HAS.

No que diz respeito a proteinúria, foi observado menor intensidade para as doenças analisadas em relação ao grupo SAU no pico de 1313 cm^{-1} e semelhante com o grupo DIA no pico de 1545 cm^{-1} . O grupo DIA apresentou uma concentração de proteinúria superior ao grupo SAU e HAS no pico de 1670 cm^{-1} e o grupo HAS mostrou um aumento na concentração no pico de 1644 cm^{-1} , em relação aos outros grupos avaliados.

Na avaliação da presença de agentes finais da glicação avançada (AGEs), especificamente em relação a carboximetilisina (CML), foi evidenciado um aumento na concentração do mesmo para o grupo DIA em relação aos grupos SAU e HAS no pico de 1251 cm^{-1} , fato já esperado devido a hiperglicemia presente nestes participantes, e um aumento na concentração para o grupo HAS em relação aos outros grupos no pico de 1105 cm^{-1} . Na comparação do grupo HAS e SAU para os dados obtidos pelo pico de 1105 cm^{-1} , foi possível evidenciar uma significância estatística, cujo valor de p foi de $p = 0,012$.

A avaliação da lipidúria por meio picos de 1265 e 1735 cm^{-1} , mostrou um aumento da concentração para os grupos DIA e HAS em relação ao grupo SAL. Contudo, deve-se ressaltar que o grupo HAS apresentou uma concentração superior aos demais em todos os picos avaliados e relacionados a lipídeos. Por este motivo, na comparação dos grupos HAS e DIA em relação ao pico de 1735 cm^{-1} , foi evidenciado uma significância estatística ($p = 0,031$).

Por último, na avaliação da concentração da ureia na urina, foi possível notar que ambas as doenças analisadas neste estudo apresentaram concentrações superiores ao grupo SAU, porém, o maior aumento observado foi para o grupo DIA, confirmando os dados na literatura que afirmam uma maior associação entre alterações na concentração da ureia no corpo com casos de diabetes e hipertensão.

Portanto, devemos ressaltar que o estudo da avaliação do material urinário para a obtenção de informações bioquímicas é importante, pois permite a identificação de marcadores para o acompanhamento e até para o diagnóstico rápido de diversos processos presentes no corpo humano. A avaliação da urina por meio da técnica de

espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) nos trouxe informações acerca da bioquímica urinária, de forma rápida e livre de procedimentos de preparação, demonstrando ser uma importante ferramenta na avaliação urinária para diversas doenças.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S.I., et al. Quantitation of urea in urine by Fourier transforms infrared spectroscopy. **Der. Pharma Chemica.**, v. 6, p. 90-96, 2014.
- AMARTEY, N.A.; NSIAH, K.; MENSAH, F.O. Plasma Levels of Uric Acid, Urea and Creatinine in Diabetics Who Visit the Clinical Analysis Laboratory (CAn-Lab) at Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana. Journal of clinical and diagnostic research. **J.C.D.R.**, v. 9, p. BC05-BC9, 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2012. **Diabetes Care**, v. 35, p. 11-63, 2012.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2015. **Diabetes Care**, v. 38, p. S1-94, 2015.
- BAKER, M.J. et al. Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials. **Nature Protocols**, v. 9, p. 1771-1791, 2014.
- BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, L.T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, p. 940-950, 2008.
- BERTHOMIEU C.; HIENERWADEL R. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. **Photosynth. Res.**, 101(2-3), 157–170, 2009.
- BRADLEY, M. **FTIR basic organic functional group reference chart.** (2015). Disponível em: <<https://www.thermofisher.com/blog/materials/a-gift-for-you-an-ftir-basic-organic-functional-group-reference-chart/>> Acesso em: jan. 2021.
- CARPENA, M.P. et al. Genetics of diabetic nephropathy. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 54, p. 253-261, 2010.
- CAIXETA, D.C., et al. Salivary molecular spectroscopy: A sustainable, rapid and non-invasive monitoring tool for diabetes mellitus during insulin treatment. **PLoS ONE**, v. 15, p. e0223461, 2020.
- CARTAXO, S.B., et al. FT-Raman spectroscopy for the differentiation between cutaneous melanoma and pigmented nevus. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 25, p. 351-356, 2010.
- CEZÁRIO, A.C. **Hipertensão arterial e doenças cardiovasculares como causas de concessão de aposentadoria por invalidez no Brasil** [dissertação]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2008.
- COELHO, E.N.; GRAÇA, C.R.; KOUYOUMDJIAN, J.A. Lactato basal sanguíneo em indivíduos não diabéticos e diabéticos: mensuração por meio de tiras. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 18, p. 15-9, 2011.

COOPER, M.E.; GILBERT, R.E.; EPSTEIN, M. Patophysiology of diabetic nephropathy. **Metabolism**, v. 47, p. 3-6, 1998.

CORRÊA, T.D., et al. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arq. Med. ABC**, v. 31, p. 91-101, 2006.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 52, p. 367-374, 2008.

DAVIDSON, C. F. Hyperglycemia without glycosuria. **Endocrinology**, v. 22, p. 493-496, 1938.

DECRAMER, S., et al. Urine in Clinical Proteomics. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 7, p. 1850-1862, 2008.

DINIZ, B.S.O.; FORLENZA, O.V. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 34, p. 144-145, 2007.

FOUAD, M.; FATHY, H.; ZIDAN, A. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. **J. Bras. Nefrol.**, v. 38, p. 403-410, 2016.

GRIFFITH, P.R.; de HASETH, J.A. **Fourier transform infrared spectroscopy**. Wiley, New York, 1986.

GROSS, J.L., et al. Diabetes melito: Diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq. Bras. Endocrinol. & Metabol.**, v. 46, p. 16-26, 2002.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Insulina, glucagon e diabetes mellitus**. In: _____. Tratado de fisiologia médica. 10. Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HARKNESS, J. Prevalence of glycosuria and diabetes mellitus. A comprehensive survey in an urban community. **British Medical Journal**, v. 1, p. 1503-1507, 1962.

HARRIS, A.T., et al. Raman spectroscopy and advanced mathematical modeling in the discrimination of human thyroid cell lines. **Head & Neck Oncology**, v. 1, n. 38, 2009.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Marcadores Tumorais**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/marcadores-tumorais/4011/1/>>. Acesso em: 15 mar., 2021.

KHEJONNIT, V., et al. Optimal criteria for microscopic review of urinalysis following use of automated urine analyzer. **Clin. Chim. Acta.**, v. 439, p. 1-4, 2015.

KNUDSEN, L. Natural variations and reproducibility of in vivo near-infrared Fourier transform Raman spectroscopy of normal human skin. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 33, p. 574-579, 2002.

KODAMA, S., et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, p. 1737-1742, 2009.

KOLJENOVIC, S., et al. Detection of meningioma in dura mater by Raman Spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v. 77, n. 24, p. 7958-7965, 2005.

KRISHNAN, E., et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. **Hypertension**, v. 49, p. 298-303, 2007.

LEVIN, I.W.; BHARGAVA, R. Fourier transform infrared vibrational spectroscopic imaging: integrating microscopy and molecular recognition. **Ann. Rev. Phys. Chem.**, v. 56, p. 429-474, 2005.

LEWIS, P.D., et al. Evaluation of FTIR Spectroscopy as a diagnostic tool for lung cancer using sputum. **BMC Cancer**, v. 10, p. 2-10, 2010.

LI, L., et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. **BMC Nephrol.**, v. 15, p. 2-12, 2014.

LUCENA, J.B.S. (conclusão de curso). **Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2**. (2007). Curso de farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas. 74p.

LÚCIO NETO, M.P.; ROSA, F.C.F.; BARBOSA, T.J.A. Monitoramento dos níveis séricos de ureia e creatinina de pacientes com diabetes mellitus em um laboratório público de Teresina-PI. **R. Interd.**, v. 7, n. 3, p. 37-49, 2014.

MAGNUS, P.; BEAGHOLE, R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end "only 50%" myth. **Arch. Intern. Med.**, v. 161, p. 2657-2660, 2001.

MCNULTY, M.; MAHMUD, A.; FEELY, J. Advanced Glycation End-Products and Arterial Stiffness in Hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 242-247, 2007.

MALFATTI, C.R.M.; ASSUNCAO, A.N. Hipertensão arterial e diabetes na Estratégia de Saúde da Família: uma análise da frequência de acompanhamento pelas equipes de Saúde da Família. **Ciênc. saúde coletiva**, v.16, p.1383-1388, 2011.

MARK, A.B., et al. Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. **Diabetes Care**, v. 37, p. 88-95, 2014.

MATTHEW, J., et al. Investigating FTIR based histopathology for the diagnosis of prostate cancer. **J. Biophoton.**, v. 2, p. 104-113, 2009.

MEYER, T.W.; HOSTETTER, T.H. Uremia. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 1316-1325, 2007.

METZ, L., et al. Relationship between blood lactate concentration and substrate utilization during exercise in type 2 diabetic postmenopausal women. **Metabolism**, v. 54, p. 1102-1107, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde (BR). Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, Diretoria de Pesquisas Coordenação de Trabalho e Rendimento. **PND – Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas no Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação**. Rio de Janeiro: IBGE; 2014

MOAKDAD, A.H., et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the U.S. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 286, p. 1195-1200, 2001.

MORTEZA, A., et al. Urea and oxidative stress in type 2 diabetes. **Metabolic Syndr.**, v. 1, p. 1-5, 2012.

NEVES, J.A.; NEVES, J.A.; OLIVEIRA, R.C.M. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **J. Vasc. Bras.**, v. 15, p. 224-233, 2016.

NILSSON, P.M.; CEDERHOLM, J. Diabetes, hypertension, and outcome studies: overview 2010. **Diabetes Care**, v. 34, p. S109-113, 2011.

NISSIM, I., et al. Relative role of the glutaminase, glutamate dehydrogenase, and AMP-deaminase pathways in hepatic ureagenesis: studies with ¹⁵N. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 292, p. 393-401, 1992.

NISSINEM, A.; BERRIOS, X.; PUSKA, P. Community-based non-communicable disease interventions: lessons from developed countries for developing ones. **Bull. World Health Organ.**, v. 29, p. 963-970, 2001.

NWANKWO, T., et al. Hypertension among adults in the United States: National health and nutrition examination survey, 2011-2012. **NCHS Data Brief.**, v. 133, p. 1-8, 2013.

OLIVER, K.V., et al. Attenuated total reflection Fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy as a bedside diagnostic tool for detecting renal disease biomarkers in fresh urine samples. **Proc. of SPIE**, v. 9332, p. 933202-1, 2015.

PATEL, S., et al. Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. **Diabetes Care**, v. 35, p. 63-71, 2012.

PECOITS-FILHO, R. Diagnóstico de doença renal crônica: Avaliação da função renal. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, p. 4-5, 2004.

PÉREZ, Y.G., et al. Malondialdeído e grupo sulfidril como biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52, p. 656-660, 2012.

PINHO, L., et al. Hipertensão e dislipidemia em pacientes diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Norte Mineira de Enfermagem**, v. 4, p. 87-101, 2015.

RAMALINGAM, P., et al. Evaluation of metformin hydrochloride in Wistar rats by FTIR-ATR spectroscopy: A convenient tool in the clinical study of diabetes. **Journal of Natural Science, Biology, and Medicine**, v. 5, p. 288-292, 2014.

ROSE, C., et al. The characterization of feces and urine: a review of the literature to inform advanced treatment technology. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 45, p. 1827-1879, 2015.

SALA, A., et al. Biofluid diagnostics by FTIR spectroscopy: A platform technology for cancer detection. **Cancer Letters**, v. 447, p. 122-130, 2020.

SANTOS, I.C.R.V., et al. Complicações crônicas dos diabéticos tipo 2 atendidos nas Unidades de Saúde da Família, Recife, Pernambuco, Brasil. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, v. 8, p. 427-433, 2008.

SCHMIDT, M.I. Diabetes Melito: diagnóstico, classificação e abordagem inicial. In: DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; GIUGLIANI, E.R.J. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 3ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2004. p.669-76.

SEKKOUM, K., et al. FTIR spectroscopic study of human urinary stones from El Bayadh district (Algeria). **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. 330-334, 2016.

SHAH, P.; BJORNSTAD, P.; JOHNSON, R.J. Hyperuricemia as a potential risk factor for type 2 diabetes and diabetic nephropathy. **J. Bras. Nefrol.**, v. 38, p. 386-387, 2016.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. In: _____. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 37.

SOARES, E.F.G., et al. Evidências da interrelação trabalho/ocupação e hipertensão arterial sistêmica: uma revisão integrativa. **Rev. Bras. Promoção da Saúde**, v. 30, p. 102-109, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, **Departamento de Hipertensão Arterial. Consensos e diretrizes**. 2021. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/consenso3/capitulo1.asp>>. Acesso em: 24 abr., 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diabetes não controlado pode ocasionar Doença Renal Crônica**. 2014. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/para-voces/sbd-na-imprensa/937-diabetes-nao-controlado-pode-ocasionar-doenca-renal-cronica>>. Acesso em: 11 mai., 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev. Hipertensão**, v. 13, p. 27-46, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): coleta e preparo da amostra biológica**. 1 ed. Barueri, SP: Manole: Minha Editora, 2014.

SORTICA, D.A. et al. O papel da ecto-nucleotídeo pirofosfatase /fosfodiesterase 1 na nefropatia diabética. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 55, p. 677-685, 2011.

SOUZA, C.F., et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 56, p. 275-284, 2012.

STIRBAN, A.; et al. Dietary advanced glycation end products and oxidative stress: In vivo effects on endothelial function and adipokines. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1126, p. 276-279, 2008.

STRASINGER, S.K.; LORENZO, M. **Urinálise e fluidos corporais**. 5ª ed. São Paulo: Editorial Premier, 2009.

STRIDE, A., et al. Cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte Nuclear Factor-1 mutation carriers. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1751-1756, 2005.

VALAND, R., et al. A review of Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy used in food adulteration and authenticity investigations. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 37, p. 1-20, 2019.

VOLP, A.C.P., et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52/3, p. 537-549, 2008.

UNGER, T., et al. Clinical Practice Guidelines. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, p. 1-24, 2020.

WOOD, B.R., et al. An investigation into FTIR spectroscopy as a biodiagnostic tool for cervical cancer. **Biospectroscopy**, v. 2, p. 143-153, 1996.

YAROSHENKO, I., et al. Determination of urine ionic composition with potentiometric multisensor system. **Talanta**, v. 131, p. 556-561, 2015.

YU, M.C., et al. Label free detection of sensitive mid-infrared biomarkers of glomerulonephritis in urine using Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Sci. Rep.**, v. 7, p. 1-12, 2017.

PORCHEDDU R, SERRA C, KELVIN D, KELVIN N, RUBINO S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*

[Internet]. 2020[cited 2020 Jun 10];14(2):125–128. Available from: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32146445>
» <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32146445>

SHEREEN M A, SULIMAN K, KAZMI A, BASHIR N, SIDDIQUE R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 10];24:91-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>
» <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>

RICHARDSON S, HIRSCH JS, NARASIMHAN M, CRAWFORD JM, MCGINN T, DAVIDSON KW, ET AL. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2020 Jun 8];323(20):2052-2059. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
» <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>

ZHOU F, YU T, DU R, FAN G, LIU Y, LIU Z, ET AL. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Jun 2];395(10229):1054–1062. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
» [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)

TEUWEN L-A, GELDHOF V, PASUT A, CARMELIET P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 Jun 14];1–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0343-0>
» <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0343-0>

APÊNDICE A – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Detecção de marcadores bioquímicos para o câncer de bexiga por espectroscopia óptica.

Pesquisador: ANDERSON GONCALVES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 44668621.7.0000.5494

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE BRASIL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.788.379

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845 emitido pelo CEP em 20/05/2021. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845 emitido pelo CEP em 20/05/2021. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845 emitido pelo CEP em 20/05/2021. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845 emitido pelo CEP em 20/05/2021. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235
Bairro: ITAQUERA **CEP:** 08.230-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)4858-9224 **E-mail:** comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



Continuação do Parecer: 4.788.379

emitido pelo CEP em 20/05/2021. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

Recomendações:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845

emitido pelo CEP em 20/05/2021. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 4.724.845

emitido pelo CEP em 20/05/2021.

1) No TCLE esclarecer que o prontuário do paciente será acessado e prover as garantias de sigilo e esclarecer quem terá acesso ao prontuário .

RESPOSTA: As informações solicitadas foram incorporadas ao TCLE, de forma a deixá-lo adequado. Os textos modificados seguem abaixo:

"... A minha participação no referido estudo será em permitir o acesso ao meu prontuário médico e na doação do remanescente das amostras de urina a serem coletadas antes do procedimento cirúrgico e outra após 90 dias do procedimento e do remanescente da biópsia..."

2) O vínculo dos pesquisadores principais com a Universidade Brasil:

RESPOSTA: Dr. Anderson Gonçalves (CPF: 596.149.802-72 – CRM: MT8074), discente de mestrado, e Airton Abrahão Martin (CPF: 508.135.369-87), docente e coordenador do programa de engenharia biomédica, ambos vinculados à Universidade Brasil..."

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13, item XI.2.d.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1689226.pdf	26/05/2021 11:20:06		Aceito
Outros	Carta_Resposta_V2_Projeto_Ca_Bexiga_Anderson_Goncalves.pdf	26/05/2021 10:44:39	ANDERSON GONCALVES	Aceito

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

CEP: 08.230-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)4858-9224

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 4.788.379

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CaBexiga_Anderson_NOVO_V2.pdf	26/05/2021 10:43:23	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Projeto_Ca_Bexiga_Anderson_Goncalves.pdf	06/05/2021 10:15:21	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ANDERSON_BEXIGA_NOVO.pdf	06/05/2021 10:12:29	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Anderson_ok.pdf	26/02/2021 12:21:39	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Pesquisador_Principal_Anderson_Goncalves.pdf	21/01/2021 14:26:00	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Airton_Abrahao_Martin.pdf	13/01/2021 09:30:08	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_DermoProbes.pdf	13/01/2021 09:28:17	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_DIRETORA ADMINISTRATIVA_Instituicao_Hospitalar.pdf	13/01/2021 09:26:15	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_RESPONSAVEL_BIOQUIMICA_Laboratorio.jpg	13/01/2021 09:25:10	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_Pesquisador_Principal.jpg	13/01/2021 09:23:53	ANDERSON GONCALVES	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_Medico_Responsavel_Anderson.jpg	13/01/2021 09:23:15	ANDERSON GONCALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Junho de 2021

Assinado por:
SILVIA CRISTINA NUNEZ
 (Coordenador(a))

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235
 Bairro: ITAQUERA
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)4858-9224

CEP: 08.230-030

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br


APÊNDICE B – Carta de Anuência do Pesquisador Principal

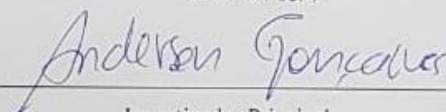
TERMO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR PRINCIPAL

Eu, Anderson Gonçalves, CPF nº 596.149.802-72, investigador principal pelo projeto intitulado “**Deteção de marcadores bioquímicos para o cancer de bexiga por por espectroscopia Raman**” assumo a responsabilidade de comunicar imediatamente à Instituição e ao patrocinador (se houver) toda e qualquer complicação ocorrida durante a realização do referido projeto que ponha em risco os participantes de pesquisa ou bens incluídos no trabalho.

Responsabilizo-me, outro assim, a acompanhar as diligências necessárias à imediata e integral assistência aos participantes de pesquisa.

Data: 10/12/2020


Dr. Anderson Gonçalves
Urologista
CRM - MT 8074



Investigador Principal

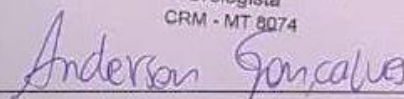
APÊNDICE C – Carta de Anuência do Médico Responsável**TERMO DE RESPONSABILIDADE DO MÉDICO RESPONSÁVEL**

Eu, Anderson Gonçalves, portador do CPF nº:596.149.802-72, médico responsável pelo projeto intitulado "Detecção de marcadores bioquímicos para o cancer de bexiga por espectroscopia Raman" estou ciente de minha responsabilidade em avaliar e monitorar todos os participantes do estudo. O procedimento de avaliação dos participantes só será realizado após a aceitação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa.

Responsabilizo-me, outo assim, a prestar todo o suporte necessário aos participantes de pesquisa.

Data: 10/12/2020


Dr. Anderson Gonçalves
Urologista
CRM - MT 8074



Médico Responsável

APÊNDICE D – Carta de Anuência do Responsável pelo Hospital Parceiro

CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Bianca Talita Franco, CPF nº: 9916127134 diretora administrativa do Hospital Santa Casa de Misericórdia e Maternidade de Rondonópolis, situado no estado do Mato Grosso, declara estar ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada “**Deteção de marcadores bioquímicos para o cancer de bexiga por espectroscopia Raman**”, sob responsabilidade do pesquisador Dr. Anderson Gonçalves, nas dependências deste departamento, o qual possui as condições necessárias para sua realização.

A aceitação está condicionada a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa credenciado pelo CONEP, pelo período de execução previsto no referido projeto e ao cumprimento pelo pesquisador dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os exclusivamente para os fins da pesquisa.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, o desenvolvimento do estudo será realizado em conformidade com os critérios estabelecidos no projeto.

Rondonópolis, Mato Grosso, 22 de dezembro de 2020.

Bianca Talita S. Franco
Superintendente Executiva
Santa Casa de Rondonópolis

Diretora Administrativa

APÊNDICE E – Carta de anuência do Responsável pelo Laboratório Clínico

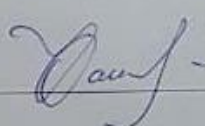
CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Sarah Argentine Alvarenga, CPF nº: 219305488-69 bioquímica responsável pelo Laboratório São Matheus, em Cáceres, declaro estar ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada "**Detecção de marcadores bioquímicos para o cancer de bexiga por espectroscopia Raman**", sob responsabilidade do pesquisador Dr. Anderson, nas dependências deste departamento, o qual possui as condições necessárias para sua realização.

A aceitação está condicionada a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa credenciado pelo CONEP, pelo período de execução previsto no referido projeto e ao cumprimento pelo pesquisador dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os exclusivamente para os fins da pesquisa.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, o desenvolvimento do estudo será realizado em conformidade com os critérios estabelecidos no projeto.

Cáceres, Mato Grosso, 22 de dezembro de 2020.


Sarah Argentine Alvarenga
Resp. Técnica
RT-CRBM/MAT 1069

Responsável

APÊNDICE F – Carta de Anuência do Responsável pela Local do Estudo



Skin, Hair and Nail Technology Optimization

São José dos Campos - Avenida Eng. Álvaro de Sigüenza Brito Wanderley, nº 346, Eldorado, CEP 12236-505 - Brasil.

www.pmbes.com.br
 pmbes@pmbes.com.br
 +55 11 4902-0917
 +55 11 96148-2399

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaro estar ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada "DETECÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA O CÂNCER DE BEXIGA POR ESPECTROSCOPIA RAMAN", sob responsabilidade do(a) pesquisador(a), Anderson Gonçalves. Declaro conhecer e fazer cumprir as resoluções éticas brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/2012.

Declaro que esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e do bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados. Declaro, por fim, que esta instituição dispõe da infraestrutura necessária para a garantia de tais condições.

A aceitação está condicionada a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa credenciado pelo CONEP, pelo período de execução previsto no referido projeto e ao cumprimento pelo(a)s pesquisador(a)s dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os exclusivamente para os fins da pesquisa.

São José dos Campos, 04 de janeiro de 2021.