



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

“Cheira-me que estou doente” – uma revisão sobre o nariz eletrónico

Mariana Araújo Monteiro Ginestal

Julho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

“Cheira-me que estou doente” – uma revisão sobre o nariz eletrónico

Mariana Araújo Monteiro Ginestal

Orientador: Dr. Marco Simão

Julho'2017

Resumo: O nariz eletrônico é uma tecnologia de ponta que se assemelha, em conceito, com o nariz humano biológico. Ele usa os padrões específicos de compostos orgânicos voláteis (COVs) emanados por várias substâncias para reconhecer as amostras. Atualmente já se desenvolveram dispositivos portáteis que permitem o seu potencial uso para fins médicos diagnósticos e de saúde pública. Desde o início do século que decorrem estudos com o nariz eletrônico, havendo ainda, no entanto, necessidade de otimização do sistema e da padronização do seu uso. Não obstante, o nariz eletrônico, como método complementar de diagnóstico (MCD) portátil e não invasivo, tem demonstrado capacidade para ser integrado numa abordagem abrangente de rastreio e diagnóstico de múltiplas doenças com custo reduzido. Este sistema vem ainda revolucionar o conceito da Medicina personalizada, com objetivação real de sintomas e monitorização clínica e terapêutica avançada.

O Trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras chave: Nariz eletrônico; Compostos orgânicos voláteis; Reconhecimento de padrões; Método complementar de diagnóstico.

Summary: The electronic nose is a cutting-edge technology that resembles, in concept, the biological human nose. It uses the specific patterns of volatile organic compounds emanating from various substances to recognize the samples. Portable devices have now been developed so that the potential use of the electronic nose is achieved for medical diagnostic and public health purposes. Since the beginning of the century studies have been conducted with the electronic nose. Yet, there is still need for optimization of the system and the standardization of its use. Nonetheless, the electronic nose, as a portable and non-invasive complementary diagnostic method (MCD), has demonstrated potential to be integrated into a comprehensive approach to screening and diagnostic of multiple diseases at low cost. This system also revolutionizes the concept of personalized medicine, with real objectification of symptoms and advanced clinical monitoring and therapy.

The final work expresses the opinion of the author and not the FML.

Key words: Electronic nose; Volatile organic compounds; Pattern Recognition; Complementary diagnostic method.

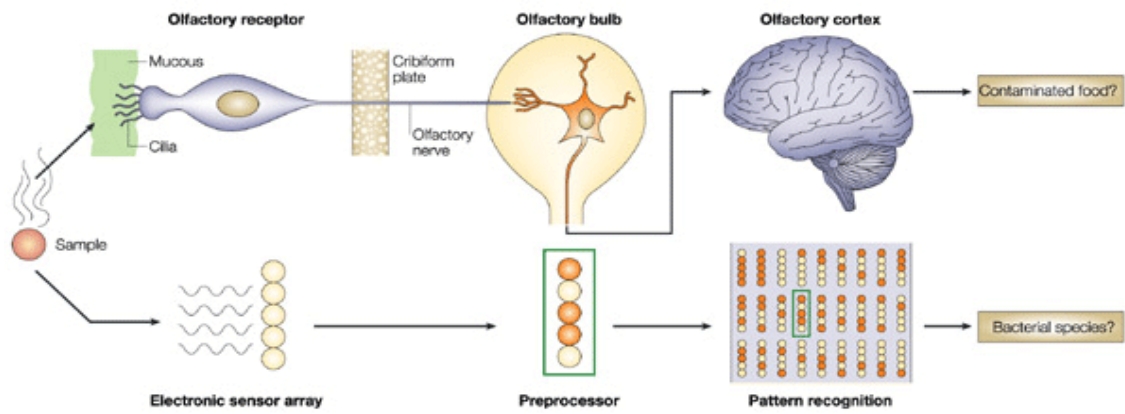
Índice

Introdução.....	5
O que é o e.nose	6
Sistema e.Nose	6
Dispositivos médicos diagnósticos com o sistema e.nose.....	7
Evidência atual	8
Patologias Pulmonares	9
Patologias psiquiátricas e neurodegenerativas	10
Patologias metabólicas e crónicas	10
Patologias Gastrointestinais	10
Patologias oncológicas.....	10
Patologias obstétricas.....	13
Outros estudos	13
Obstáculos encontrados	13
Perspetivas futuras e observações finais.....	15
E-nose nos distúrbios psiquiátricos	15
Conclusões	15
Agradecimentos.....	16
Bibliografia.....	16

Introdução

O nariz humano é uma estrutura anatômica que alberga as fossas nasais com todo o aparelho muco-ciliar e seus terminais nervosos sensitivos e sensoriais. No seu conjunto, o nariz desempenha várias funções, das quais se destaca a ventilação, a limpeza, humidificação e regulação da temperatura do ar inspirado, a proteção imunitária (celular e molecular) e, por fim, o olfato.¹

O olfato é um componente sensorial do organismo humano que nos permite a captação, transmissão e processamento de informação a partir do meio para o nosso consciente ou subconsciente. A partir daí, os processos neurais responsabilizam-se pela resposta ao estímulo. Quando este é identificado como potencial agente agressor (p.ex: fumo; esporos; odores típicos de processos fermentativos ou de oxidação lipídica de substâncias em putrefação; ou odores associados a memórias desagradáveis), então são desencadeadas, automaticamente, respostas protetoras biológicas, algumas das quais pessoais - dependendo das associações causa-efeito a que cada indivíduo foi submetido. As sensações geradas podem variar e apresentar-se na forma de repulsa, pudor, mal-estar, náuseas, vômitos, etc. Assim, de alguma forma, pode-se afirmar que o nosso nariz está programado para reconhecer agressores externos e proteger-nos contra alguns mais evidentes. No entanto, quando o estímulo agressor é mais subtil (p.ex: poluentes inodoros ou agentes fora do seu estado de conservação aparentemente inalterados) ou quando se trata de um ofensor interno (alteração do estado de saúde), não há vias biológicas humanas programados para o reconhecer de forma clara. Contudo, em 2015, a revista “The Guardian” reportou a história de um cão aparentemente capaz de identificar doentes com carcinoma da tiroide através do seu odor². Seguindo esta linha de pensamento, considerou-se útil desenvolver um mecanismo eletrónico não invasivo capaz de detetar, processar e expor objetivamente estados patológicos, bem como potenciais agressores externos. O nariz eletrónico é o conceito resultante dos avanços tecnológicos nesta área. Neste artigo de revisão pretende-se compreender o estado de arte e perspectivas futuras no uso do nariz eletrónico.



Nature Reviews | Microbiology

Figura 1. Paralelo entre o sistema olfativo biológico dos mamíferos (topo) e o sistema do nariz eletrônico (base). Imagem reproduzida, com permissão, de ⁷²

O que é o e.nose

O “nariz eletrônico” (e.nose) é um mecanismo tecnológico de ponta que, à semelhança de outros métodos complementares de diagnóstico (MCDs) atuais, é capaz de expandir os limites da capacidade sensorial humana. O e.nose consegue reconhecer substâncias através da identificação de padrões de partículas (metabólitos orgânicos) emanadas, neste caso sob forma de compostos orgânicos voláteis (COVs).³

Sistema e.Nose

Similarmente ao sensorial olfativo biológico humano, o mecanismo do sistema e.nose funciona por uma via composta por passos fundamentais sequenciais: 1) os metabólitos (COVs) são detetados por sensores biomiméticos elétricos, gravimétricos e óticos; 2) essa informação (data) sofre um pré-

processamento, no qual há agregação e cruzamento dos dados obtidos por várias amostras do mesmo indivíduo no mesmo dia de forma a encontrar o seu padrão dos componentes principais (pré-processamento); de seguida, 3) procede-se à análise dos componentes principais (ACP) na forma de reconhecimento de padrões (processamento). Este processo tem como fim encontrar relação entre essa “pegada respiratória” (resultante da análise da amostra em estudo) e uma das pegadas controlo (“bioassinatura” patológica ou saudável) e daí tirar conclusões.⁴³ (Figura 1)

Uma dedução relevante do conceito é que uma substância, ou misturas de substâncias, só pode ser reconhecida após uma fase de calibração. Isto é, para a “pegada respiratória” poder coincidir com um padrão, este deve ser conhecido de antemão³ e gravado na forma de

“bioassinatura respiratória” desse estado de saúde.⁵ Mais ainda, e já que este mecanismo funciona com padrões adquiridos por estudos comparativos de amostras e não com detecção específica de agentes, a confiança que se admite com os resultados desta abordagem vai sempre depender do nível de especificidade e sensibilidade demonstrados para cada uso (patologia ou agente) em particular.⁴

Em contexto de aplicação médica, num indivíduo com suspeita de doença, o e.nose poderá ser uma importante ferramenta na investigação diagnóstica não invasiva, desde que seja possível identificar “bioassinaturas” suficientemente específicas de determinada condição clínica, e desde que o método tenha sensibilidade e precisão suficiente em cada caso.⁶

Para atingir este fim, foi necessário criar um modelo material passível a: 1) captar amostras do ar exalado, em meio controlado; 2) integrar o sistema e.nose como unidade de análise da amostra; e 3) transferir o resultado da análise para um dispositivo de fácil leitura para o utilizador (profissional de saúde). (Figura 2)

Em paralelo com o uso na medicina (não só humana, como também veterinária⁷), no âmbito da saúde pública este modelo,

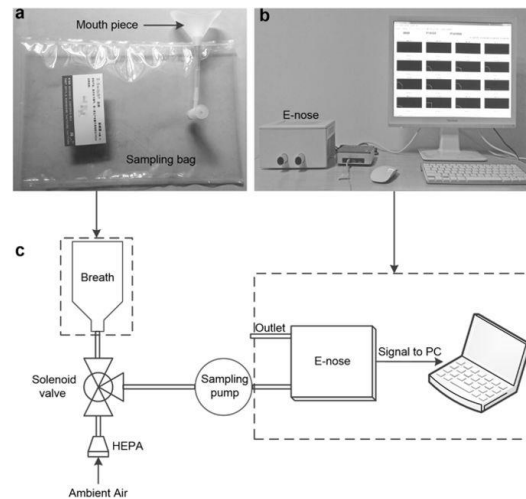


Figura 2. Visão geral do sistema de amostragem e análise da respiração. (A) saco Tcdlar® para amostragem do ar exalado. (B) Fotografia do sistema E-nose e interface do software. (C) Diagrama de blocos do sistema. Imagem reproduzida, com permissão, de ²⁰

com as devidas variações no coletor de amostra, tem sido utilizado em diversos estudos para detecção de COVs emanados por amostras de água⁸, solo, ar⁹ e alimentos¹⁰⁻¹², com o intuito de determinar a sua composição e assim, o seu estado de conservação ou toxicidade

Dispositivos médicos diagnósticos com o sistema e.nose

Após o desenvolvimento desta tecnologia, uma companhia encarregou-se da materialização do conceito através da produção de aparelhos específicos que incorporam este mecanismo: o Aeonose™, o Aetholab™ e o Aerekaprobe™. O Aeonose™ é uma unidade de diagnóstico desenhada para analisar o ar exalado que, em poucos minutos (5 minutos ou o equivalente a 32 ciclos respiratórios), identifica a condição associada ao padrão da amostra, auxiliando na referência

apropriada do doente.¹³ O Aetholab™ é uma unidade diagnóstica desenvolvida para detetar e identificar bactérias patogénicas em amostras sanguíneas, urinárias¹⁴, fecais¹⁵ e da expetoração¹⁶, através da análise dos metabolitos no ar envolvente (“headspace”).¹⁷ O Aerekaprobe™ é um dispositivo não comercializado, desenhado especificamente para uso em laboratório, que consiste apenas na parte de medição do sistema “nariz eletrónico”; uma unidade é equipada com vários módulos de sensores, o que permite avaliação das diferenças entre eles e ainda possibilita o desenvolvimento de modelos de calibração independentes do sensor.¹⁸ (Figura 4)



Figura 3. Aeonose™ - unidade diagnóstica para análise de COVs do ar exalado. Imagem reproduzida, com permissão, do site oficial da eNose Company®

Evidência atual

Recentemente têm surgido numerosos estudos com o objetivo de provar a adequação do uso do e.nose como meio

complementar de diagnóstico (MCD), principalmente no sentido de reduzir a invasibilidade dos MCDs (comparativamente à colheitas de amostra sanguínea, endoscopias e biópsias). Até à data, apenas algumas das aplicações médicas possíveis foram reconhecidas pela eNose Company® (companhia responsável pelos dispositivos médicos referidos) como potencialmente vantajosas e confiáveis tendo em conta o seu valor preditivo. Assim, a companhia mencionada, está envolvida na investigação dos seguintes: triagem e monitorização da resposta terapêutica da tuberculose¹⁹; triagem do cancro pulmonar²⁰; diferenciação entre carcinoma pulmonar e carcinoma da cabeça e pescoço²¹; rastreio do cancro da mama²²; investigação da DPOC²³; Angina pectoris e insuficiência Cardíaca; e Síndrome complexa de dor regional (SCDR). Com base na 1ª prova de eficácia clínica, a validação do Aeonose™ e do Aerekaprobe™ como dispositivos de triagem já começou para estas patologias.²⁴ Não obstante, em paralelo com o desenvolvimento destes dispositivos, também foram conduzidos inúmeros estudos para obter as “bioassinaturas respiratórias” de uma ampla variedade de doenças.²⁵

Patologias Pulmonares

Tuberculose e outras infecções

As doenças infecciosas do parênquima pulmonar mostraram produzir uma “pegada respiratória” típica e distinta entre cada agente, seja ele bacteriano, viral²⁶ ou fúngico²⁷

Após o diagnóstico bem sucedido de tuberculose por meio da análise de expetoração com o e.nose (estudo “DiagNose”) e desde o início dos estudos piloto, em 2013, que se vem a demonstrar a aplicabilidade real do e.nose nesta doença. Os primeiros ensaios testaram a sua validade diagnóstica em indivíduos com a doença confirmada, a diferenciação entre estes doentes e controlos saudáveis, e ainda a identificação dos doentes tuberculosos entre toda a população. Registou-se, no estudo “Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air.”, uma sensibilidade que variou entre os 76,5% e os 95,9% (em que o valor mínimo corresponde à identificação do padrão e o valor máximo à validação diagnóstica); e uma especificidade de 85,3 a 98,5% (em que o valor mínimo corresponde à discriminação e o máximo à validação diagnóstica).²⁸ Estudos posteriores, em diferentes localizações (Paraguai, Indonésia, Venezuela e Bangladesh), revelaram que, dada a influência das variações genéticas na “pegada

respiratória”, é necessário desenvolver modelos de calibração específicos para cada população. No entanto, os resultados têm sido sobreponivelmente promissores, nomeadamente em doentes com tuberculose ativa mas culturas negativas¹⁶ e ainda em pacientes com doença extra-pulmonar²⁹.

A portabilidade e a rapidez de resultados do e.nose possibilita um rastreio proativo para novos casos de TB em áreas rurais.³⁰, bem como a definição do prognóstico da doença em cada indivíduo¹⁹ sem a necessidade de operadores altamente habilitados. Atualmente já estão em curso outros estudos acerca do uso Aeonose™ no diagnóstico da tuberculose em diversas populações: Indonésia, Quênia, África do Sul e Paraguai.³⁰

DPOC e Asma

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)²³ e a asma foram distinguidas de controlos saudáveis assim como uma da outra com grande sucesso.³¹ Dada a alta sensibilidade dos dispositivos, estes têm alto grau de especificidade e sensibilidade na identificação de doenças pulmonares e ainda grande potencial para a monitorização da progressão da doença, especialmente na DPOC, onde já foi possível detetar, via tecnologia e.nose, agudizações infecciosas²³ ou até ligeiras alterações

diárias³² (comumente avaliada pela mensuração rotineira do FEV1).

Patologias psiquiátricas e neurodegenerativas

Os estudos acerca da esquizofrenia³³, Doença de Alzheimer (DA)^{34,35}, Doença de Parkinson (DP)³⁴ e Esclerose Múltipla (EM)³⁶ revelam que é possível o isolamento respetivo específico de 2³³, 24³⁴, 7³⁴, e 2³⁶ COVs únicos ou em quantidades relativas únicas nas amostras respiratórias dos doentes. Muito recentemente foi descoberto o “padrão respiratório” da Esclerose Lateral Amiotrófica, que poderá fornecer diagnóstico aqueles com patologia suspeita e ainda tem potencial de rastreio precoce em doentes assintomáticos.³⁷

Patologias metabólicas e crónicas

O e.nose tem ainda sido usado em estudos para o diagnóstico de doenças metabólicas como a Diabetes Mellitus (DM)²⁵ (tanto na DM tipo 1³⁸, como na DM tipo 2³⁹); na doença renal crónica (DRC)^{40,41}; em alterações hepáticas²⁵, como na cirrose hepática³³, nomeadamente em estados de encefalopatia hepática⁴²; e ainda na artrite inflamatória⁴³.

Patologias Gastrointestinais

Em patologias do foro gastrointestinal (GI) orgânicas como o Esófago de Barret⁴⁴ foi possível encontrar a

“bioassinatura” e na Doença Inflamatória Intestinal (DII)⁴⁵⁻⁴⁷ conseguiu-se fazer o diagnóstico precoce em crianças⁴⁵ e ainda distinguir com sucesso a Doença de Crohn da Colite Ulcerosa⁴⁶. E naquelas doenças GI até agora consideradas funcionais, como o Síndrome do Intestino Irritável (SII)⁴⁸⁻⁵⁰, o e.nose veio não só trazer uma nova perspetiva de abordagem ao confirmar positivamente o diagnóstico, sem que este seja de exclusão, como também vem corroborar a sua provável origem orgânica, e possivelmente alterar a abordagem terapêutica deste distúrbio tão frequente, variável e imprevisível.

Patologias oncológicas

No geral, os cancros são patologias inicialmente pouco exuberantes, e que, portanto, tendem a ser detetadas em fases já avançadas do seu desenvolvimento. Apesar dos esforços das entidades de saúde pública no âmbito de rastreios, muitas vezes a falta de comodidade dos métodos diagnósticos atuais (mamografia, endoscopia, biópsia) tendem a reduzir a colaboração da população nestas iniciativas.

Doenças como o cancro da mama^{51,52}, o cancro coloretal (CCR)⁵²⁻⁵⁹ e o cancro da próstata^{52,60} já foram documentadas como produtoras de “pegadas respiratórias” únicas que permitem a sua diferenciação de indivíduos saudáveis,

assim como umas das outras.

Cancro pulmonar

Visto que apenas 15% dos casos de cancro do pulmão se apresentam em estágio potencialmente curável, e uma das grandes dificuldades na sua abordagem terapêutica deriva da sua heterogeneidade histológica, o interesse no desenvolvimento de uma ferramenta diagnóstica rápida, sensível e não invasiva que possibilite deteção precoce da doença é grande.⁶¹

No estudo “Lung Cancer Screening Based on Type-different Sensor Arrays”, o software e-nose desenvolvido, usando 4 tipos de sensores comerciais, foi capaz de identificar a "pegada respiratória" do cancro pulmonar. Quando este sistema e-nose foi utilizado na diferenciação de pacientes com cancro de pulmão de voluntários controlo saudáveis, a especificidade de classificação, sensibilidade e precisão foram documentadas acima de 90%, indicando um desempenho comparável com as modalidades tradicionais de imagem. O sistema e-nose projetado com base em algoritmos otimizados foi de baixo custo, não invasivo e considerado como potencialmente aplicável na triagem de cancro pulmonar em pessoas aparentemente saudáveis, bem como em populações com alto risco desta neoplasia.²⁰

Com vista a resolver o problema da distinção histológica do cancro do pulmão, um estudo recente mostrou que os narizes eletrónicos colorimétricos conseguem registar “bioassinaturas respiratórias” específicas de cada um e assim distingui-los uns dos outros ao diagnóstico da doença.⁶²

Este ano foi aprovada a publicação de um artigo científico que reporta a análise de dados adquiridos por tecnologia e-nose no cancro do pulmão de uma amostra multicêntrica, com fim de criar modelos de predição relativos ao uso do Aethena - um software que funciona pela mesma sequência que o e-nose (pre-processamento, compressão de informação e redes neurais), mas com capacidade aumentada para analisar dados. Os resultados e conclusões do estudo ainda não foram expostos publicamente.⁶¹

Cancro da cabeça e pescoço

No estudo “Differentiating head and neck carcinoma from lung carcinoma with an electronic nose: a proof of concept study”, oitenta e sete pacientes foram submetidos a uma análise pelo e-nose antes de qualquer tratamento oncológico. Com base na tecnologia, foram diagnosticados como carcinoma de cabeça e pescoço ou com carcinoma do pulmão. Na diferenciação entre o cancro da cabeça e pescoço e o cancro

pulmonar verificou-se uma precisão diagnóstica superior a 85%.²¹

O Cancro da cabeça e pescoço apresenta-se com 644 mil novos casos por ano, sendo considerado o sexto cancro mais comum em todo o mundo. Os tumores na laringe, por exemplo, da boca ou do nariz são principalmente relacionados com a ingestão álcool e com o tabagismo. O sexo oral e a falta de higiene bucal são outros possíveis fatores de risco envolvidos na origem desse tipo de cancro. Após uma excisão bem sucedida do tumor pelo menos 20% dos pacientes sofrem recidiva do crescimento tumoral. Contudo, em fases precoces, muitas vezes estes são difíceis de distinguir de um tumor inocente. Neste âmbito, a tecnologia e.nose mostrou enorme potencial para deteção precoce destas recorrências.⁶³ Em 2013, a Maastricht UMC + testou clinicamente o Aerekaprobe™ na análise do ar exalado para diagnóstico do carcinoma escamoso da cabeça e pescoço (HNSCC). Os resultados mostraram uma diferença significativa entre os padrões de COVs de pacientes diagnosticados com HNSCC e o grupo controlo (indivíduos saudáveis) com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 90%.⁶⁴

Em 2014, o estudo “Analysis of exhaled breath for diagnosing head and neck squamous cell carcinoma: a feasibility

study” demonstrou a viabilidade do “breath test” na distinção do HNSCC de estados tumorais isentos de tumores ou benignos, bem como para o estadiamento, localização e tamanho do HNSCC.⁶⁵

Cancro da mama

Em 2010, o estudo “Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors” provou a capacidade do nariz eletrónico na identificação e distinção entre patologias e entre uma população saudável. Este método expõe a potencialidade de melhoria dos índices de rastreio do cancro da mama.⁵²

Sabe-se ainda que certas doenças de mama benignas são consideradas precursoras de cancro da mama invasivo. No entanto, as técnicas atualmente disponíveis para diagnosticar condições benignas da mama não possuem precisão. Em 2011, o estudo “Classification of breast cancer precursors through exhaled breath” demonstrou (usando o “NA-NOSE” - um protótipo do dispositivo e.nose) a possibilidade de usar o ar alveolar exalado para identificar e distinguir condições mamárias benignas, lesões malignas e estados saudáveis. Assim, o NA-NOSE tem competências para se tornar um teste de diagnóstico económico, rápido e confiável para

reconhecer fatores de risco e precursores do cancro da mama, com potencial futuro como método de triagem.⁵¹

Patologias obstétricas

O estado gravídico é, per se, uma condição de sobrecarga orgânica em que ocorrem vastas adaptações maternas com o decorrer da gestação. Não obstante, o equilíbrio entre o crescimento do feto e a manutenção da saúde da progenitora é dinâmico, sendo que haverá sempre algum sinal de instabilidade no organismo materno, nomeadamente stress oxidativo. O estudo “Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia”, em 2004, demonstrou que a análise dos COVs emanados pelo ar exalado consegue diagnosticar estados de descompensação hemodinâmica, como é a pré eclâmpsia. Falta, no entanto, investigar a potencialidade deste método para prever o risco desta condição.⁶⁶ Mais ainda, em 2011, o estudo “Exhaled breath volatile alterations in pregnancy assessed with electronic nose” que é as “pegadas respiratórias” de mulheres grávidas com determinada patologia são diferentes das bioassinaturas vulgares relatadas para essas mesmas patologias.⁶⁷

Outros estudos

Em adição ao diagnóstico pela análise do

ar exalado, várias doenças já mencionadas - incluindo a DRC⁶⁸, a SII, a DII, o CCR¹⁵ e o cancro da próstata^{14,60}- e muitos outros estados patológicos – como a Diarreia Infeciosa, a Doença celíaca, a Esteatose hepática não alcoólica, a Enterocolite necrotizante e a Radiotoxicidade Pélvica- já foram identificados pela presença das suas “bioassinaturas” no “headspace” (isto é, no volume de ar diretamente acima da amostra num recipiente fechado e controlado) de amostras de urina e fezes dos doentes.¹⁵



Figura 4. Aerekaprobe™ - unidade funcional do e.nose para análise de COVs do ar emanado por vários tipos de amostras. Imagem reproduzida, com permissão, do site oficial da eNose Company®

Obstáculos encontrados

Apesar do sistema e-nose se basear na análise dos COVs tipicamente emanados (por exalação, a partir das fezes ou da urina) de cada patologia, o Humano é um ser complexo e, com isso, em grande parte da população, prevalece a comorbilidade. Assim, é provável que haja

interferência entre padrões típicos das doenças e que isto tenha implicações no correto diagnóstico dos indivíduos. Por exemplo, no que toca a doenças GIs, já se identificou o estado inflamatório como potencial fator de confusão, já que esta altera o padrão de COVs sintetizados, emanados, e assim identificados pelos sensores do e.nose. Em adição, a inflamação é um processo orgânico que ocorre em inúmeras situações e não é, de todo, linear. Assim, a coexistência da inflamação tem de ser tida em conta em futuros usos do e.nose para fins diagnósticos.⁵⁶ Um estudo no âmbito da utilização do e.nose como método diagnóstico da tuberculose, assume que os resultados falsos negativos e falsos positivos (com certificação do diagnóstico através do uso da cultura da amostra de expectoração) poderão advir, para além dos erros de colheita e conservação de amostra, da existência de doença extrapulmonar e ainda da co-infecção por HIV.⁶⁹ Assim, conclui-se que será importante ter em consideração a coexistência de patologias, mas também a condição socioeconómica. Num de 2011 testou-se a hipótese da influência da gravidez na validade do diagnóstico através do e.nose, tendo-se provado que as alterações nos gases expirados induzidas pelo estado gravídico devem

ser consideradas quando mulheres grávidas com distúrbios respiratórios realizam testes de respiração.⁶⁷

Mais ainda, O estudo " Expiratory flow rate, breath hold and anatomic dead space influence electronic nose ability to detect lung cancer", publicado pela BMC Pulmonary Medicine, em 2014, mostrou que o fluxo expiratório, a respiração e o espaço morto influenciam o padrão dos COVs exalados avaliado com o nariz eletrónico. Esses achados sugerem a necessidade fundamental de serem desenvolvidas recomendações metodológicas para padronizar as coleções de amostras para uso adequado do e.nose.⁷⁰

Do ponto de vista do sistema em si, há que referir que as matrizes de sensores dos dispositivos e.nose desempenham um importante papel em todo o processo, já que só será detetado aquilo que se identifica (pela perceção aferente, mas também pelo pré-processamento de redução do sinal recebido). Desta forma, compreende-se que diferentes tipos de matriz de sensores podem alterar significativamente a precisão do sistema e, com isto, a validade preditiva do diagnóstico em questão. Com intuito de provar esta hipótese, em 2016, o estudo "Lung Cancer Screening Based on Type-different Sensor Arrays" mostrou,

através da comparação entre 4 tipos de matrizes de sensores (com um total de 14 sensores de gás distintos), que a LDA (linear discriminant analysis) era superior às outras formas de redução de sinal (incluindo a ACP) no reconhecimento da "pegada respiratória" neste contexto. Portanto, é fundamental, em prol da otimização da qualidade diagnóstica e de rastreio do sistema e.nose, que se façam mais estudos deste interesse.²⁰

Perspetivas futuras e observações finais

E-nose nos distúrbios psiquiátricos

Tendo em conta o funcionamento do sistema e.nose, qualquer estado patológico cuja patofisiologia explique a síntese de metabolitos do tipo COVs, nomeadamente por stress inflamatório, tem potencial para ser estudado quanto à sua "bioassinatura". Por exemplo, perturbações ansiosas e outros distúrbios psiquiátricos associadas com o stress (como a síndrome de burnout), que afetam 19% da população adulta mundial por ano e 30% dos adultos em algum ponto da sua vida⁷¹ poderão beneficiar da aplicação diagnóstica do e.nose para objetivar precocemente e monitorizar os sintomas (e, assim a progressão da doença), para encontrar

mais facilmente os agentes indutores de exacerbações emocionais, e ainda para escolher a terapêutica adequada caso a caso.

Conclusões

Com o desenvolvimento de mecanismos de deteção mais amplos e seletivos, juntamente com os avanços em eletrónica e processamento de sinais, os dispositivos de nariz eletrónico tornaram-se menores, mais seletivos e sensíveis, mais rápidos no processamento de dados e com leitura fácil da análise de vapor. Avanços recentes em pesquisa e tecnologia progrediram para a medicina personalizada, onde grandes quantidades de dados podem ser analisadas para identificar biomarcadores específicos de uma doença em cada paciente. A tecnologia e.nose fornece um contributo significativo para a abordagem da medicina personalizada e os avanços tecnológicos recentes produziram dispositivos com maior especificidade e sensibilidade à doença e maior facilidade de uso, sem necessidade de recorrer a instituições e profissionais especializados. Quando usado em paralelo com outros MCDs vulgares, uma abordagem abrangente da respiração tem grande potencial para ser

desenvolvida com sucesso no diagnóstico de múltiplas doenças. Além disso, o nariz eletrônico pode oferecer uma medida objetiva de reações emocionais ao estresse ou outros sintomas psiquiátricos, como a ansiedade; Este dispositivo pode oferecer oportunidades clinicamente relevantes para rastreamento objetivo de sintomas, mudanças ao longo do tempo e resposta ao tratamento, bem como resiliência a stressores ambientais futuros. Em suma, os dispositivos do e.nose oferecem uma nova área promissora no futuro muito próximo, pois oferecem uma solução potencialmente com grande impacto na detecção precoce de uma série de diagnósticos médicos e psiquiátricos, bem como o potencial de dirigir um tratamento mais personalizado e, assim mais direcionado para a patologia específica do paciente, e ainda monitorização da resposta ao tratamento. No entanto, ainda há alguns desafios que permanecem para o futuro desenvolvimento e implementação dos dispositivos, incluindo a melhoria da precisão nos diagnósticos (através da otimização do sistema e padronização do procedimento no uso do e.nose) sem comprometer o custo e a facilidade de uso.

Agradecimentos

Ao Professor Óscar Dias pela sugestão do tema, interesse e disponibilidade na elaboração do trabalho; Ao Dr. Marco Simão por me ter orientado; Aos meus pais, irmãs e avós por todo o suporte ao longo do meu percurso; o meu sincero obrigada!

Bibliografia

1. Universitaria ORL, et all C. Rinologia. In: *E-MANUAL - OTORRINOLARINGOLOGIA*. Vol 2. ; 2016:52-67.
2. Glenza J. Dog trained to detect thyroid cancer “with 88% accuracy” | US news | The Guardian. *Guard*. 2015. <http://www.theguardian.com/us-news/2015/mar/09/dog-detects-thyroid-cancer-research>.
3. eNose technology. <http://www.enose.nl/rd/technology/>. Accessed May 26, 2017.
4. Fitzgerald JE, Bui ETH, Simon NM, Fenniri H. Artificial Nose Technology: Status and Prospects in Diagnostics. *Trends Biotechnol*. 2017;35(1):33-42. doi:10.1016/j.tibtech.2016.08.005.
5. Wang XR, Lizier JT, Berna AZ, Bravo FG, Trowell SC. Human breath-print identification by E-nose, using information-theoretic feature selection prior to classification. *Sensors Actuators, B Chem*. 2015;217:165-174. doi:10.1016/j.snb.2014.09.115.
6. Aeonose.

- <http://www.enose.nl/products/aeonose/>. Accessed May 26, 2017.
7. e.nose clinical results.
<http://www.enose.nl/clinical-results/>. Accessed May 26, 2017.
 8. Lozano J, Santos JP, Suárez JI, Arroyo P, Herrero JL, Martín A. Detection of pollutants in water samples with a wireless hand-held e-nose. *Procedia Eng.* 2014;87:556-559.
doi:10.1016/j.proeng.2014.11.548.
 9. He J, Xu L, Wang P, Wang Q. A high precise E-nose for daily indoor air quality monitoring in living environment. *Integr VLSI J.* 2016;(xxxx):0-1.
doi:10.1016/j.vlsi.2016.12.010.
 10. Gu X, Sun Y, Tu K, Pan L. Evaluation of lipid oxidation of Chinese-style sausage during processing and storage based on electronic nose. *Meat Sci.* 2017.
doi:10.1016/j.meatsci.2017.05.017.
 11. Di Rosa AR, Leone F, Cheli F, Chiofalo V. "Fusion of electronic nose, electronic tongue and computer vision for animal source food authentication and quality assessment - A review." *J Food Eng.* 2017;210:62-75.
doi:10.1016/j.jfoodeng.2017.04.024.
 12. Qiu S, Wang J. The prediction of food additives in the fruit juice based on electronic nose with chemometrics. *Food Chem.* 2017;230:208-214.
doi:10.1016/j.foodchem.2017.03.011.
 13. Aeonose exhaled breath analysis.
<http://www.enose.nl/products/aeonose/aeonose-details/>. Accessed May 26, 2017.
 14. Capelli L, Taverna G, Bellini A, et al. Application and Uses of Electronic Noses for Clinical Diagnosis on Urine Samples : A Review. *Sensors.* 2016:1-23.
doi:10.3390/s16101708.
 15. Chan DK. Diagnosing gastrointestinal illnesses using fecal headspace volatile organic compounds. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1639.
doi:10.3748/wjg.v22.i4.1639.
 16. Kolk A, Hoelscher M, Maboko L, et al. Electronic-nose technology using sputum samples in diagnosis of patients with tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):4235-4238.
doi:10.1128/JCM.00569-10.
 17. Aetholab.
<http://www.enose.nl/products/aetholab/aetholab-details/>. Accessed May 26, 2017.
 18. Aerekaprobe.
<http://www.enose.nl/products/aerekaprobe/aerekaprobe-details/>. Accessed May 26, 2017.
 19. NM Z, C M, O M, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile compound patterns in exhaled breath samples. *J Infect.* 2017;74(4):367-376.
doi:10.1016/j.jinf.2016.12.006.
 20. Li W, Liu H, Xie D, He Z, Pi X. Lung Cancer Screening Based on Type-different Sensor Arrays. *Sci Rep.* 2017;7(1):1969.
doi:10.1038/s41598-017-02154-9.
 21. van Hooren MRA, Leunis N, Brandsma DS, Dingemans A-MC, Kremer B, Kross KW. Differentiating head and neck carcinoma from lung carcinoma with an electronic nose: a proof of concept study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(11):3897-3903.
doi:10.1007/s00405-016-4038-x.
 22. Breast cancer diagnosis and subtyping by analysing exhaled breath: A pilot study using a portable electronic nose (Aeonose®). <http://www.enose.nl/clinical-results/breast-cancer/>. Published 2016. Accessed July 1, 2017.

23. van Geffen WH, Bruins M, Kerstjens HAM. Diagnosing viral and bacterial respiratory infections in acute COPD exacerbations by an electronic nose: a pilot study. *J Breath Res.* 2016;10(3):36001. doi:10.1088/1752-7155/10/3/036001.
24. About eNose. <http://www.enose.nl/about-enose/>. Accessed May 26, 2017.
25. Mazzatenta A, Di Giulio C, Pokorski M. Pathologies currently identified by exhaled biomarkers. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;187(1):128-134. doi:10.1016/j.resp.2013.02.016.
26. Schnabel RM, Boumans MLL, Smolinska A, et al. Electronic nose analysis of exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Respir Med.* 2015;109(11):1454-1459. doi:10.1016/j.rmed.2015.09.014.
27. Hee K de, Vonk SI, Kok M, et al. eNose technology can detect and classify human pathogenic molds in vitro: a proof-of-concept study of *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus oryzae*. *J Breath Res.* 2016;10(3). doi:10.1088/1752-7155/10/3/036008.
28. Bruins M, Rahim Z, Bos A, Van De Sande WWJ, Endtz HP, Van Belkum A. Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air. *Tuberculosis.* 2013;93(2):232-238. doi:10.1016/j.tube.2012.10.002.
29. Coronel R, Rodríguez M, Bruins M, et al. *PARANOSE ERS POSTER 2015 (1)*.
30. TB studies. <http://www.enose.nl/clinical-results/tuberculosis/>. Accessed May 26, 2017.
31. Bos LD, Sterk PJ, Fowler SJ. Breathomics in the setting of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):970-976. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.004.
32. Bofan M, Mores N, Baron M, et al. Within-day and between-day repeatability of measurements with an electronic nose in patients with COPD. *J Breath Res.* 2013;7(1):17103. doi:10.1088/1752-7155/7/1/017103.
33. Phillips M, Sabas M, Greenberg J. Breath of Patients With Schizophrenia. *J Clin Pathol.* 1993;46:861-864.
34. Tisch U, Schlesinger I, Ionescu R, et al. Detection of Alzheimer's and Parkinson's disease from exhaled breath using nanomaterial-based sensors. *Nanomedicine.* 2013;8(1):43-56. doi:10.2217/nmm.12.105.
35. Mazzatenta A, Pokorski M, Sartucci F, Domenici L, Di Giulio C. Volatile organic compounds (VOCs) fingerprint of Alzheimer's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209(June 2015):81-84. doi:10.1016/j.resp.2014.10.001.
36. Ionescu R, Broza Y, Shaltiel H, et al. Detection of multiple sclerosis from exhaled breath using bilayers of polycyclic aromatic hydrocarbons and single-wall carbon nanotubes. *ACS Chem Neurosci.* 2011;2(12):687-693. doi:10.1021/cn2000603.
37. Dragonieri S, Quaranta V, Carratu P, et al. An electronic nose can sniff out amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J.* 2016;48(suppl 60):PA1833. doi:10.1183/13993003.congress-2016.PA1833.
38. Novak BJ, Blake DR, Meinardi S, et al. Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(40):15613-15618. doi:10.1073/pnas.0706533104.
39. Mazzatenta A, Giulio CDI. Neurobiology of Respiration. 2013;788(July 2013). doi:10.1007/978-94-007-6627-3.

40. Zeng Q, Li P, Cai Y, et al. Detection of creatinine in exhaled breath of humans with chronic kidney disease by extractive electrospray ionization mass spectrometry. *J Breath Res.* 2016;10(1):16008. doi:10.1088/1752-7155/10/1/016008.
41. Kohl I, Beauchamp J, Cakar-Beck F, et al. First observation of a potential non-invasive breath gas biomarker for kidney function. *J Breath Res.* 2013;7(1):17110. doi:10.1088/1752-7155/7/1/017110.
42. Arasaradnam RP, McFarlane M, Ling K, et al. Breathomics—exhaled volatile organic compound analysis to detect hepatic encephalopathy: a pilot study. *J Breath Res.* 2016;10(1):16012. doi:10.1088/1752-7155/10/1/016012.
43. Brekelmans MP, Fens N, Brinkman P, et al. Smelling the diagnosis: The electronic nose as diagnostic tool in inflammatory arthritis. A case-reference study. *PLoS One.* 2016;11(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0151715.
44. Zakko L, Chan DK, Visrodia K, et al. Detection of Barrett's esophagus via electrical nose analysis of exhaled volatile organic compounds in breath samples. <https://ep70.eventpilot.us/web/page.php?page=IntHtml&project=DDW17&id=2676855>.
45. Patel N, Alkhoury N, Eng K, et al. Metabolomic analysis of breath volatile organic compounds reveals unique breathprints in children with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(5):498-507. doi:10.1111/apt.12861.
46. Hicks LC, Huang J, Kumar S, et al. Analysis of Exhaled Breath Volatile Organic Compounds in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):731-737. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv102.
47. Arasaradnam RP, McFarlane M, Daulton E, et al. Non-invasive exhaled volatile organic biomarker analysis to detect inflammatory bowel disease (IBD). *Dig Liver Dis.* 2016;48(2):148-153. doi:10.1016/j.dld.2015.10.013.
48. Thompson JR. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1331-1334. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1331.
49. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-related Symptoms in Individuals with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;152(1):124-133.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.062.
50. Ghoshal U, Shukla R, Srivastava D, Ghoshal UC. Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in *Methanobrevibacter smithii*, which is associated with higher methane production. *Gut Liver.* 2016;10(6):932-938. doi:10.5009/gnl15588.
51. Shuster G, Gallimidi Z, Reiss AH, et al. *Classification of Breast Cancer Precursors through Exhaled Breath.* Vol 126.; 2011. doi:10.1007/s10549-010-1317-x.
52. Peng G, Hakim M, Broza YY, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *Br J Cancer.* 2010;103(4):542-551. doi:10.1038/sj.bjc.6605810.
53. Wang C, Ke C, Wang X, et al. Noninvasive detection of colorectal cancer by analysis of exhaled breath. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(19):4757-4763. doi:10.1007/s00216-014-7865-x.
54. Altomare DF, Di Lena M, Porcelli F, et al. Exhaled volatile organic compounds identify

- patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(1):144-150. doi:10.1002/bjs.8942.
55. Westenbrink E, Arasaradnam RP, O'Connell N, et al. Development and application of a new electronic nose instrument for the detection of colorectal cancer. *Biosens Bioelectron.* 2015;67(October):733-738. doi:10.1016/j.bios.2014.10.044.
56. de Boer NKH, de Meij TGJ, Oort FA, et al. The scent of colorectal cancer: Detection by volatile organic compound analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1085-1089. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.005.
57. De Meij TG, Larbi I Ben, Van Der Schee MP, et al. Electronic nose can discriminate colorectal carcinoma and advanced adenomas by fecal volatile biomarker analysis: Proof of principle study. *Int J Cancer.* 2014;134(5):1132-1138. doi:10.1002/ijc.28446.
58. Di Lena M, Porcelli F, Trizio L, et al. Colorectal cancer screening by breath analysis: A specific pattern of volatile organic compounds (VOCS) can discriminate between patients and healthy controls. *Gastroenterology.* 2012;1(5):S528. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(12)62029-0.
59. Arasaradnam RP, Mcfarlane MJ, Ryan-Fisher C, et al. Detection of colorectal cancer (CRC) by urinary volatile organic compound analysis. *PLoS One.* 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0108750.
60. Roine A, Veskimäe E, Tuokko A, et al. Detection of Prostate Cancer by an Electronic Nose: A Proof of Principle Study. *J Urol.* 2014;192(1):230-235. doi:10.1016/j.juro.2014.01.113.
61. Kort S, Brusse-Keize M, Gerritsen J-W, Palen J van der. Data analysis of electronic nose technology in lung cancer: Generating prediction models by means of Aethena. *J Breath Res.* 2017:Abstract. doi:10.1088/1752-7163/aa6b08.
62. Mazzone PJ, Wang X-F, Xu Y, et al. Exhaled Breath Analysis with a Colorimetric Sensor Array for the Identification and Characterization of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):137-142. doi:10.1097/JTO.0b013e318233d80f.
63. Maastricht UMC +. Electronic nose “smells” head and neck cancer. Latest News. <https://www.mumc.nl/en/mumc-content/view/4803>. Published 2013. Accessed July 1, 2017.
64. N Leunis et al. Application of an Electronic Nose in the Diagnosis of Head and Neck Cancer. *Laryngoscope.* 2013;124(6):1377-1381. doi:10.1002/lary.24463.
65. Gruber M, Tisch U, Jeries R, et al. Analysis of exhaled breath for diagnosing head and neck squamous cell carcinoma : a feasibility study. *Br J Cancer.* 2014;111(4):790-798. doi:10.1038/bjc.2014.361.
66. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1184-1190. doi:10.1016/j.ajog.2003.11.008.
67. Bikov A, Pako J, Kovacs D, et al. Exhaled breath volatile alterations in pregnancy assessed with electronic nose. *Biomarkers.* 2011;16(6):476-484. doi:10.3109/1354750X.2011.598562.
68. Meinardi S, Jin KB, Barletta B, Blake DR, Vaziri ND. Exhaled breath and fecal volatile organic biomarkers of chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2013;1830(3):2531-2537. doi:10.1016/j.bbagen.2012.12.006.
69. Bruins M, Rahim Z, Bos A, Van De Sande

- WWJ, Endtz HP, Van Belkum A. Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air. *Tuberculosis*. 2013;93(2):232-238. doi:10.1016/j.tube.2012.10.002.
70. Bikov A, Hernadi M, Korosi BZ, et al. Expiratory flow rate, breath hold and anatomic dead space influence electronic nose ability to detect lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):202. doi:10.1186/1471-2466-14-202.
71. Gurian B, Goisman R. Anxiety disorders in the elderly. *Generations*. 1993;17(1):39-42. <http://ezproxy.lib.ucalgary.ca:2048/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=1995011744&site=ehost-live%5CnPublisher URL:www.cinahl.com/cgi-bin/refsvc?jid=729&accno=1995011744>.
72. Turner APF, Magan N. Electronic noses and disease diagnostics _ Nature Reviews Microbiology. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(2):161-166. doi:10.1038/nrmicro823.