



IAPO-Interamerican Association of  
Pediatric Otorhinolaryngology

## *Nariz Eletrônico*

*Tania Sih e Erica Thaler*

### **Os médicos poderão ter dentro em breve uma nova ferramenta diagnóstica em seu arsenal**

Desde tempos imemoriais – ou pelo menos desde Hipócrates – os médicos iniciantes aprendiam a cheirar o hálito de seus pacientes para investigar sinais de doença. Embora desagradável para o médico, é uma abordagem muito útil. O odor adocicado de maçãs podres, por exemplo, indica diabetes. A doença hepática, por outro lado, freqüentemente provoca um hálito de peixe. Mas o nariz humano não é capaz de detectar todas as alterações químicas provocadas por doenças. A ciência, desse modo, tem buscado identificar aqueles odores que os médicos humanos não conseguem capturar. O objetivo é criar um nariz diagnóstico tão eficiente quanto aquele dos misturadores de perfumes ou dos compradores de vinho. Tal nariz seria sensível, no entanto, às dores da vida e não aos seus prazeres.

A idéia de criar um nariz diagnóstico já existia na década de 1970, quando Linus Pauling, um químico vencedor de um prêmio Nobel, realizou a primeira análise científica séria sobre o hálito de seres humanos <sup>1</sup>. Linus Pauling e seus colaboradores usaram uma técnica chamada cromatografia a gás que permite que misturas complexas sejam separadas em seus diferentes componentes, para detectar cerca de 250 compostos orgânicos voláteis no ar exalado dos pulmões. A cromatografia a gás em si, no entanto, não permite a identificação de cada composto. Ela é apenas uma ferramenta usada para separá-los. Para fazer as identificações, é necessária uma segunda etapa denominada espectrometria de massa. Essa, como o próprio nome sugere, determina o peso das moléculas de cada composto. Freqüentemente, o peso em si já é suficiente para identificar a molécula. Porém, se duas moléculas têm o mesmo peso, elas podem ser analisadas quebrando-as em moléculas-filhas menores, que quase com certeza terão pesos distintos.

Usando a cromatografia a gás e a espectrometria de massa, os pesquisadores conseguiram, ao longo dos anos, identificar mais de 3.000 compostos regularmente exalados, excretados ou exsudados do organismo. O que se busca agora, é entender como as mudanças na mistura desses compostos podem indicar a presença de uma doença e descobrir formas de reconhecer tais alterações de maneira rotineira e segura.

### **Análise exaustiva**

Carolyn Willis e colaboradores <sup>2</sup>, do Hospital Amersham no Reino Unido, ela uma das primeiras médicas a atuar no campo do diagnóstico olfativo, decidiram usar cães para fazerem esse trabalho. Ela acredita que eles possuem o aparato nasal necessário para identificar doenças por meio do olfato, e já existiam relatos de que eles haviam sido capazes, na verdade, de detectar pessoas com câncer. E realmente funcionou. Ao longo dos últimos quatro anos, seus cães farejadores têm diagnosticado câncer de bexiga. Atualmente ela os está treinando para a detecção de câncer de próstata e de pele.

Mas o treinamento de cães provavelmente não é a melhor solução. Toma tempo e requer habilidades especiais, o que torna inviável a produção de cães farejadores em larga escala. Além disso, um cão pode fornecer apenas a resposta afirmativa ou negativa, e não é capaz de descrever nuances, mesmo se elas forem detectadas. Ewa Klodzinska e Boguslaw Buszewski <sup>3</sup>, da Universidade Nicolaus Copernicus em Torun, na Polônia, compararam essa abordagem à mensuração da febre, colocando a mão sobre a testa do paciente. Isso diz se o paciente está doente, mas é apenas medindo a temperatura com um termômetro que se pode avaliar quão grave é a situação. Para Klodzinska e Buszewski, o equivalente ao termômetro na análise do hálito é a espectrometria de massa, e é aí que se deveriam concentrar os maiores esforços.

Outros pesquisadores concordam. Em agosto de 2008, Michelle Gallagher e George Preti do *Monell Chemical Senses Centre* da Filadélfia, nos Estados Unidos, anunciaram os resultados de um estudo que usa essa abordagem <sup>4</sup>. Os autores confirmaram que os estágios iniciais de carcinoma de células basais, um tipo de câncer de pele, podem ser detectados por meio da análise do odor da pele do indivíduo, utilizando-se a cromatografia a gás e a espectrometria de massa. Para fazê-lo ela coletou amostras do ar imediatamente acima dos tumores e comparou sua composição com aquela do ar dos mesmos locais de indivíduos sadios; também verificou a composição do ar na sala quando não havia ninguém presente, como um controle adicional. Ela observou que embora o ar coletado de ambos os grupos contivesse as mesmas substâncias químicas, havia diferenças quanto às quantidades de algumas delas. Esse achado permitiu a produção do que se chama perfil de marcadores biológicos para as doenças. Isso significa que as doenças podem ser diagnosticadas, com confiança e – o que é tão importante – no início. Preti e cols. expandiram seus estudos em áreas paralelas e estão examinando compostos voláteis orgânicos que emanam de melanoma (*in vivo* de pacientes, e *in vitro*, usando cultura de células) bem como *in vitro* de cancer de ovário. Estes sistemas de células podem ser mais baratos e, quando examinados de maneira eficiente, têm fornecido dados importantes.

Alan Gelperin do *Monell Chemical Senses Centre* e Charlie Johnson da Universidade da Pennsylvania estão atualmente desenvolvendo um nariz eletrônico com base em sensor (*DNA-coated carbon nanotube*) cuja proposta poderá ser aplicada na clínica.

Para fazer isso, eles desenvolveram um dispositivo que pode ser sintonizado para captar e concentrar as moléculas mais importantes. Com patentes ainda pendentes,

ele está reticente quanto aos detalhes, mas o princípio é apreender as moléculas relevantes usando colunas feitas de metal ou sílica da espessura de um fio de cabelo humano. Cada coluna é revestida com polímeros especiais ajustados de maneira que eles se liguem preferencialmente a determinados compostos presentes no hálito. Quando se passa uma amostra através de uma coleção de colunas como essas, as moléculas de interesse são sugadas. Elas podem então ser descarregadas para dentro do equipamento de análise e o resultado é produzido rapidamente. Sendo assim, a combinação de cromatografia a gás e espectrometria de massa realmente funciona. As análises podem, entretanto, demorar até dois dias.

Klodzinska e Buszewski esperam refinar e acelerar o processo para que os resultados possam ser produzidos em uma hora. Esses autores estão atualmente ajustando seu dispositivo para que o mesmo opere com os perfis dos marcadores biológicos de uma série de doenças. Se eles conseguirem fazer isso com êxito, o diagnóstico olfativo poderá se tornar uma ferramenta importante, sem a necessidade da ajuda do melhor amigo do homem <sup>5</sup>.

### **Tecnologia do Nariz Eletrônico**

Um problema potencial da cromatografia gasosa / espectrometria de massa é que, enquanto podem ser refinados e identificados compostos particulares por meio da análise do olfato, por outro lado fica difícil e muito caro trazer o dispositivo à beira do leito do paciente. Uma tecnologia alternativa, o nariz eletrônico ou *e-nose*, poderá permitir trazer, compactar e baratear os custos para a medicina diagnóstica. Por enquanto existe uma variação grande na tecnologia, mas os princípios gerais do *e-nose* são similares à olfação biológica. Por *e-noses* compreendem-se uma série de sensores químicos não específicos que se ligam reversivelmente a substâncias químicas voláteis. Esta ligação produz uma alteração passível de ser quantificada pelo sensor (por exemplo, alterando a conformação dos sensores e, portanto a corrente levada através destes sensores), em um padrão o qual é único para um grupo particular de substâncias químicas voláteis. Quando estes padrões se fundem junto em um espaço multidimensional, o *e-nose* pode ser treinado para identificar substâncias desconhecidas, porém com o mesmo padrão de resposta.

Uma variedade de *e-noses* tem sido estudada no sentido da busca para um instrumento que poderia substituir o nariz humano no diagnóstico médico/clínico. Investigadores demonstraram a capacidade em distinguir o líquido cefalorraquidiano (liquor) do soro <sup>6</sup>; uma variedade de espécies bacterianas distintas dos controles e uma da outra <sup>7</sup>; várias cepas de tipos diferentes de células de câncer de pulmão, distinguindo uma das outras; a presença de câncer de pulmão em pacientes com a doença ativa versus os controles <sup>8</sup>; a presença de pneumonia adquirida de ventilador em UTI em pacientes versus os controles <sup>9</sup>; e a presença de sinusite em pacientes com infecção ativa versus os controles <sup>10</sup>.

Enquanto estes estudos ainda não têm um grau de sensibilidade para serem trazidos à arena clínica, progressos contínuos estão sendo feitos no desenvolvimento de *e-noses* específicos para aplicação médica a fim de produzir um dispositivo que poderá funcionar como ajuda diagnóstica tanto no consultório, quanto à beira do leito do paciente no hospital.

**Referências bibliográficas**

1. Teranishi R, Mon TR, Robinson AB, Cary P and Pauling L. Gas Chromatography of volatiles from breath and urine. *Analytical Chemistry*, 1972 Jan, Vol. 44 (1): 18-20.
2. Willis CM, Church SM, Guest CM, Cook WA, McCarthy N, Bransbury AJ, Church MR, Church JC. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. *BMJ*. 2004 Sep 25; 329 (7468):712.
3. Klodzinska E, Buszewski B. Electrokinetic Detection and Characterization of Intact Microorganisms. *Anal Chem*. 2009,81, 8-15.
4. Gallagher M, Preti G. First detection of “odor profile” for skin cancer may lead to rapid, non-invasive diagnostic test. *ACS – American Chemical Society - Chemistry for Life* (August 20, 2008).
5. Tech.view ([www.economist.com/techview](http://www.economist.com/techview)) August 30, 2008.
6. Aronson A, Thaler E, Hanson CW: Differentiation between cerebrospinal fluid and serum with the electronic nose. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005, 133(1): 16-19.
7. Thaler ER, Kennedy DW, Hanson CW: Medical applications of electronic nose technology: review of current status. *Am J Rhinol* 2001; 15: 291-5
8. Machado RF, Laskowski D, Deffenderfer O, Burch T, Zheng S, Mazzone PJ, Mekhail T, Jennings C, Stoller JK, Pyle J, Duncan J, Dweik RA, Erzurum SC: Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2005; 171: 1286-91
9. Hanson CW, III, Thaler ER: Electronic nose prediction of a clinical pneumonia score: biosensors and microbes. *Anesthesiology* 2005; 102: 63-8
10. Thaler ER: The diagnostic utility of an electronic nose: rhinologic applications. *Laryngoscope* 2002; 112: 1533-42