

Sensores Eletroquímicos para Detecção de Doenças por Meio de Análise Respiratória de Compostos Orgânicos Voláteis (COVs): uma Revisão Abrangente

Electrochemical Sensors for Disease Detection via Breath Analysis of VOCs: a Comprehensive Review

Vitor H. O. Miranda,^a  Arnaldo C. Pereira,^{a,*}  Thais C. O. Cândido,^{a,*} 

^a Universidade Federal de São João del Rei, Departamento de Ciências Naturais, Praça Dom Helvécio 74, CEP 36301-160, São João del Rei-MG, Brasil

*E-mail: arnaldo@ufsj.edu.br
thaiscristinaok@gmail.com

Submissão: 24 de Maio de 2024

Aceite: 8 de Novembro de 2024

Publicado online: 26 de Novembro de 2024

Early detection of disease is crucial to improving health outcomes. In recent decades, studies and validation of biomarkers present in exhaled air as indicators of various medical conditions have intensified, such as respiratory and digestive diseases, cancer among others. In the global healthcare scenario, effective, rapid, and non-invasive diagnosis of these diseases at the point of care (POC) is crucial, as these locations experience the greatest patient demand. In this sense, the development of devices such as electrochemical biosensors and e-Nose are effective methods for diagnosing diseases through the analysis of exhaled air, the main source of these biomarkers. Recent research demonstrates the potential of these electrochemical sensors in detecting volatile organic compounds (VOCs) and other substances present in exhaled air that are indicative of diseases, with high sensitivity, selectivity, and reproducibility. Focusing on the diagnosis of chronic kidney disease, lung cancer, and asthma, this review explores methods for detecting substances present in exhaled air using electrochemical sensors. It then discusses the potential applications of these sensors to detect disease-specific biomarkers in exhaled air, pointing out the main challenges and perspectives to be faced for real application in disease diagnosis.

Keywords: Electrochemical biosensors; biomarkers; e-Nose; volatile organic compounds; breathing.

1. Introdução

A industrialização em massa em todo o mundo trouxe consigo um aumento preocupante da poluição do ar. Essa realidade gera diversos problemas à saúde dos seres humanos e ao meio ambiente. Os poluentes respiratórios que inalamos causam danos oxidativos e inflamatórios em nossos pulmões. A exposição a curto prazo pode ser irritante, enquanto a exposição a longo prazo pode levar ao desenvolvimento de doenças crônicas como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Indivíduos que já sofrem dessas doenças respiratórias são mais vulneráveis aos efeitos da poluição do ar, mesmo quando as concentrações estão abaixo dos limites de segurança propostos.¹

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) são responsáveis por 41 milhões de mortes a cada ano, o equivalente a 71% de todas as mortes no mundo. As DCNTs geralmente são de longa duração e resultam da combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais. Os principais tipos de DCNTs são as doenças cardiovasculares (ataques cardíacos e derrames), cânceres, doenças respiratórias crônicas (DPOC e asma) e diabetes.²⁻⁴

Tanto as doenças respiratórias quanto as digestivas frequentemente são diagnosticadas em estágios avançados, reduzindo as chances de um tratamento eficaz. Atualmente, o diagnóstico dessas doenças envolve exame físico seguido de uma outra série de exames, incluindo procedimentos químicos, de imagem, endoscópicos, imunológicos e genômicos.^{5,6} Portanto, a detecção e triagem precoce dessas doenças podem diminuir drasticamente a morbidade e mortalidade, permitindo a intervenção e tratamento imediatos. Ao identificar e gerenciar certas condições nos seres humanos em seus estágios iniciais, pode ser possível reduzir a incidência da doença.⁶

Os métodos de triagem tradicionais para doenças respiratórias e digestivas geralmente são demorados, complexos, caros e invasivos (endoscopia, cateterismo pulmonar, biópsia e exames de medula óssea). Isso pode levar a possíveis complicações para os pacientes e exigir instalações especiais com profissionais treinados para operar os instrumentos.⁶⁻⁸

A relação entre os aromas presentes no hálito e doenças já era conhecida pelos médicos há séculos.⁹ A investigação do hálito como ferramenta diagnóstica teve seu ponto de partida

na antiguidade, quando Hipócrates demonstrava a seus alunos como utilizar o cheiro do hálito para identificar pacientes com infecção hepática, diabetes descontrolada e insuficiência renal. Em 1971, Linus Pauling publicou um artigo seminal descrevendo uma metodologia analítica para identificar aproximadamente 250 compostos na respiração humana, além de nitrogênio, oxigênio, água e dióxido de carbono.¹⁰

A respiração exalada é composta por mais de 1000 gases e compostos orgânicos voláteis (COVs), alguns dos quais foram identificados como biomarcadores de diferentes doenças.¹¹ A análise da respiração é uma estratégia promissora para avaliar o estado de saúde do corpo humano, pois oferece diversas vantagens como não invasiva, permite diagnóstico em tempo real, simples, barata e pode ser realizada no local de atendimento.^{11,12} Além disso, a análise da respiração tem grande potencial no diagnóstico precoce de doenças de progressão lenta e com poucos indicadores, como câncer, diabetes e insuficiência renal.¹³

Nesse contexto, os biossensores eletroquímicos se apresentam como uma ferramenta inovadora e promissora para o futuro do diagnóstico de doenças. Por meio da detecção de biomarcadores presentes na respiração exalada, esses dispositivos podem oferecer um método rápido, simples, não invasivo e de baixo custo para identificar diversas enfermidades em seus estágios iniciais.

2. Metodologia

A presente revisão sistemática teve como objetivo principal identificar e analisar pesquisas científicas que exploram o potencial de sensores eletroquímicos na detecção de biomarcadores em doenças respiratórias, renais crônicas e câncer de pulmão. A busca por estudos relevantes foi conduzida nas bases de dados *Scopus*, *Web of Science*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *PubMed* e *NCBI*, utilizando as palavras-chave ‘sensor eletroquímico’, ‘respiração exalada’, ‘biomarcadores’, ‘doença respiratória’, ‘doença renal crônica’ e ‘câncer de pulmão’. Adicionalmente, foram aplicados os filtros de período de publicação entre 2005 e 2024 e o tipo de estudo ‘artigo de pesquisa’. Depois de realizar a pesquisa, foram separados os artigos a serem estudados. A partir de uma leitura prévia dos títulos e resumos, os trabalhos que apresentaram o foco da presente revisão foram selecionados, e foram excluídos aqueles que não faziam parte do tema. A seguir, foi feita uma leitura analítica dos textos a serem estudados e foram escolhidos 39 artigos que apresentaram assuntos relevantes para o estudo.

3. Análise da Respiração

Um biomarcador é definido pelo *National Institute of Health* (NIH) como um indicador mensurável de um processo biológico normal, processos patogênicos ou uma

resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica.¹⁴ O Programa Internacional de Segurança Química, liderado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em conjunto com as Nações Unidas e a Organização Internacional do Trabalho, definiu biomarcador como “qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou em seus produtos, e influencia ou prevê a incidência de um resultado ou doenças”. Exemplos de biomarcadores incluem tudo desde a pulsação e pressão arterial, passando por produtos químicos simples até exames laboratoriais mais complexos de sangue e outros tecidos.¹⁴⁻¹⁷

A respiração humana é constituída de nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono, água, gases inertes e mais de 870 outros compostos, e suas concentrações são expressas em partes por trilhão (ppt) a partes por milhão (ppm). Esses componentes geralmente são classificados como compostos inorgânicos (oxigênio, dióxido de carbono etc.), compostos não voláteis (peróxido de hidrogênio, citocinas etc.) e compostos orgânicos voláteis (COVs) (etano, acetona etc.). Nos últimos anos, a análise da respiração tem atraído muita atenção como uma ferramenta potencialmente poderosa para estudar as doenças, devido a sua natureza não invasiva e a capacidade de monitoramento em tempo real durante os diagnósticos médicos. Na Tabela 1 estão exemplificados os tipos de doenças que podem ser monitoradas por meio da análise do ar exalado.^{13,18,19}

Tabela 1. Doenças investigadas para diagnóstico usando análise do ar exalado

Tipo de doença	Doenças investigadas
Metabólica	Diabetes, hiperglicemia
Maligna	Câncer de pulmão, gástrico, cabeça e pescoço, mama, cólon e próstata
Neurodegenerativa	Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla
Respiratórias	Asma, DPOC, síndrome da apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial pulmonar, fibrose cística
Infecções virais	SARS-CoV-2
Infecções bacterianas	Infecção do trato respiratório superior, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Pseudomonas</i> , infecção por <i>Helicobacter pylori</i>

*DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Dentre os diferentes tipos de biomarcadores presentes na respiração, os COVs contribuem para o fornecimento de informações importantes sobre distúrbios metabólicos ou disfunções no corpo humano. Os COVs endógenos advindo de processos metabólicos internos, são úteis do ponto de vista clínico devido a informações obtidas a partir deste sobre alterações metabólicas, além de serem biomarcadores de algumas doenças.^{20,21} Eles são produzidos na região das vias aéreas ou em outras partes do corpo humano, representando o metabolismo de todo organismo.²⁰⁻²²

COVs de origem exógena estão correlacionados com

o ambiente e os hábitos pessoais. COVs relacionados com fluidos de limpeza, hábitos alimentares, medicamentos, produtos de cuidados pessoais, plástico, chamas ou poluição do ar devido a emissões de gases industriais/transporte, entram no organismo humano por inalação prolongada e são excretadas pela respiração exalada. Alguns fatores que afetam o perfil de COVs exalados são idade, sexo, etnia, local de moradia e estilo de vida. Conseqüentemente, tudo isso deve ser levado em consideração durante a análise da respiração.²²⁻²⁴

Alguns fluidos humanos oriundo de fontes como sangue, respiração, suor, saliva, urina e fezes, são fontes potenciais de COVs, sendo a respiração a maior fonte potencial (34%). Esses fluidos são candidatos viáveis para detecção invasiva ou não invasiva de COVs para diagnóstico de doenças.^{21,23} Dessa forma, a detecção não invasiva de biomarcadores tem sido um assunto de interesse recentemente devido sua capacidade de triagem mais extensa e facilidade de amostragem quando comparado com métodos invasivos, como por exemplo, a coleta de sangue.^{25,26}

A respiração exalada é composta de ar da boca, cavidade nasal, alvéolos e parte do espaço morto alveolar. Os biomarcadores da respiração exalada que foram totalmente trocados no sistema circulatório entre o pulmão e o sangue, são relativamente úteis em seu reflexo de doenças pulmonares e metabólicas.^{19,26-28} Além disso, a respiração exalada pode ser amostrada sem a necessidade de privacidade ou pessoal médico, e normalmente não gera

resíduos infecciosos (apesar de patógenos poderem ser transportados pelo ar), tornando a análise da respiração uma abordagem atraente para várias aplicações, desde a detecção de doenças até avaliações de exposição.²⁹

A presença de biomarcadores com determinadas concentrações na respiração é muito importante para o diagnóstico precoce e tratamento de algumas doenças. Os componentes da respiração variam em qualidade e quantidade de pessoa para pessoa, dependendo de vários fatores, como tabagismo, fatores ambientais (temperatura, umidade etc.) e biológicos.³⁰ Muitos desses biomarcadores na respiração, foram testados em ensaios clínicos, e desempenham um papel importante na identificação de muitos tipos de câncer, doenças respiratórias como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes e outras, como mostrado na Tabela 2.¹⁹

As alternâncias de concentração relacionadas à doença, convencionalmente, dizem respeito a um grupo de COVs em vez de um único composto. Além disso, a concentração de um único composto pode variar devido a mais de um processo fisiopatológico, sendo, portanto, inespecífica. Uma mistura de COVs exalados, chamada de padrão COV ou 'breathprint', consiste na assinatura de uma doença específica, correlacionando-se com a fisiopatologia subjacente; este padrão deve, portanto, ser reconhecido para o diagnóstico da doença.^{22,30,40}

Geralmente, algumas técnicas analíticas como a cromatografia gasosa (GC) combinada com outras,

Tabela 2. Níveis fisiológicos dos principais biomarcadores na respiração exalada e suas condições de saúde relacionadas

Analito	Fórmula molecular	Concentração na respiração exalada (ppm)	Implicações	Referências
Acetona	C ₃ H ₆ O	5,8-11,6	Diabetes <i>mellitus</i> , câncer de pulmão	[31]
Amônia	NH ₃	0-2,0	Transtornos mentais, insuficiência renal, doença da cavidade oral, infecções por <i>Helicobacter pylori</i>	[32]
Acetaldeído	C ₂ H ₄ O	0-0,14	Alcoolismo, câncer de pulmão	[33]
Etano	C ₂ H ₆	0,0005-0,005	Estresse oxidativo, deficiência de vitamina E, câncer de mama, colite ulcerativa	[34]
Etanol	C ₂ H ₆ O	0,013-1	Esteatose hepática não alcoólica, obesidade	[19]
Formaldeído	CH ₂ O	0,3-0,6	Câncer de pulmão, câncer de mama	[35]
Isopreno	C ₅ H ₈	0,02-0,250	Doença renal, câncer de pulmão, doença hepática com fibrose hepática avançada	[36]
Monóxido de carbono	CO	1,0-5,0	Cardiovascular, diabetes, nefrite	[37]
Peróxido de hidrogênio	H ₂ O ₂	0,003-0,05	Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão	[38]
Sulfeto de hidrogênio	H ₂ S	0,008-0,016	Asma, inflamação das vias aéreas	[39]

como espectrometria de massa (MS), espectrometria de mobilidade iônica (IMS) ou detector de ionização de chama (FID) pode garantir uma análise efetiva dos gases exalados. No entanto, é difícil realizar um diagnóstico portátil e em tempo real de uma doença devido ao tempo de diagnóstico prolongado, alto custo e volume de amostra causado pelos vários processos de pré-tratamento.^{12,41}

Durante a respiração, os pulmões umidificam o ar exalado, e diversos compostos não voláteis que inicialmente se encontravam no fluido de revestimento alveolar são exaladas na respiração através do vapor de água. O acesso a esta fração da respiração foi obtido através do desenvolvimento de uma técnica em que várias respirações foram passadas através de um tubo resfriado e o condensado foi recuperado para análise. Denominado *Exhaled Breath Condensate* (EBC), ou Condensado da Respiração Exalada, foi rapidamente reconhecido como uma matriz, fornecendo um conjunto completamente novo de analitos que antes eram desconhecidos.⁴²

O EBC consiste principalmente de vapor de água condensado com moléculas não voláteis dispersas do trato respiratório dentro dele. Os compostos não voláteis em EBC podem variar desde pequenos íons inorgânicos (ânions, cátions), passando por moléculas orgânicas maiores (ureia, ácidos orgânicos, aminoácidos e seus derivados) até peptídeos, proteínas e macromoléculas.^{29,43}

Um grande desafio ainda vigente é a detecção sensível de compostos individuais, a especificidade para certas doenças, e principalmente, a falta de uma padronização na análise da respiração.²⁹ Durante os últimos anos, no entanto, sensores e *e-Noses* exibiram a perspectiva de se tornarem fortes ferramentas de diagnóstico por meio da análise da respiração e seguem enfrentando os desafios clínicos existentes. Na

literatura são encontradas diversas plataformas de detecção para biomarcadores de respiração com base em métodos eletroquímicos e ópticos, como mostrado na Tabela 3.^{44,45}

Os sensores de gás compreendem dispositivos baratos, fáceis de usar e portáteis. Além disso, o curto tempo de resposta e a aquisição direta de resultados, bem como o curto tempo de recuperação do sensor, tornam os sensores de gás atraentes para o local de atendimento, triagem personalizada, diagnóstico e acompanhamento da doença.^{19,22,53}

Este tipo de método de detecção rápido, simples e portátil, contribui para a chamada Medicina “P4”, que é uma nova abordagem da medicina, baseada em quatro pilares fundamentais: prevenção, predição, personalização e participação do paciente em todo o processo, desde o diagnóstico até a escolha das opções terapêuticas. Tem-se como objetivo desse modelo proativo, evitar o surgimento de doenças e complicações relacionadas ao tratamento.^{21,54}

4. Métodos de Detecção

4.1. Testes Point-of-care (POCT)

Há uma necessidade urgente de sensores não invasivos e que detectam em tempo real, para serem usados em postos de atendimento juntamente com dispositivos vestíveis que monitoram os níveis de biomarcadores fora do hospital.⁵⁵ Um dos grandes desafios da medicina atual é a detecção de doenças em estágio inicial, permitindo tanto o aumento das chances de cura dos pacientes quanto a redução dos custos do tratamento.⁵⁶

As análises convencionais realizadas em um laboratório são normalmente trabalhosas, demoradas e exigem

Tabela 3. Sistemas de análise da respiração exalada para vários analitos

Doenças	Análito	Método	Eletrodo	LOD (ppm)	Faixa Linear (ppm)	Referências
Diabetes	Acetona	Eletroquímico	Placa Al ₂ O ₃ /Ce0.8Gd0.2O1.95	0,3	0,3-50	[46]
Diabetes	Glicose	Eletroquímico	SCPE/Co,Zn-dopado MgNi ₂ O ₃	0,003	0,009-0,9	[47]
Doenças inflamatórias	Nitrito	Eletroquímico	Eletrodo de ouro serigrafado/Óxido de grafeno	38,18	4,6-46	[102]
COVs	Acetaldeído	Óptico	H-PTFE/PMEH/ADH	NA	0,02-10	[48]
COVs	Etanol	Eletroquímico	SCPE/Chrpr	20	0-150	[49]
Doença pulmonar	Dióxido de carbono	Eletroquímico	IDE/EMIM [TF2N]	400	400-8000	[50]
Câncer de pulmão	Isopropanol	Óptico	H-PTFE/PMEH/ADH	0,00075	0,001-0,35	[51]
Câncer de mama	3-metilhexano	Eletroquímico	YSZ/core-shell Fe ₂ O ₃ @ZnO	0,072	0,8-5,0	[52]
Estresse oxidativo	Malondialdeído	Eletroquímico	GCE/RF-PT/AgNP	0,004	0,06-0,08	[95]

COVs: Compostos orgânicos voláteis; H-PTFE: Membrana hidrofílica de politetrafluoretileno; PME: metacrilato de 2-etilhexil; Chrpr: Papel para cromatografia; IDE: eletrodos de ouro interdigitados; YSZ: placas de zircônia estabilizadas com ítria; RFPT: Riboflavina-aurina auto-montada; AgNP: nanopartículas de prata; GCE: Eletrodo de carbono vítreo; EMIM [TF2N]: 1-Etil-3-metilimidazólio bis(trifluorometilsulfonil)imida; ADH: Álcool desidrogenase; SCPE: Eletrodo de carbono serigrafado

profissionais treinados para realizar os experimentos. Cumprir o objetivo dos testes *point-of-care* (POCT), implica em encontrar um caminho para substituir as atuais análises laboratoriais, realizando-as no local ou próximo ao local aonde o paciente se encontra, sem a necessidade de transporte de amostras para o laboratório.^{56,57}

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o teste POCT precisa seguir as seguintes diretrizes: acessibilidade, sensibilidade, especificidade, facilidade de uso, rápido e robusto, sem equipamento e entregável para todas as pessoas que precisam do teste. Nesse sentido, os sensores eletroquímicos são ótimos dispositivos devido não apenas à sua alta especificidade, sensibilidade, precisão, baixos limites de detecção e grande potencial para análise de amostras reais, mas também por sua rápida resposta, potencial de miniaturização, portabilidade, baixo custo e operação conveniente. Todos esses recursos podem ser aproveitados para facilitar o diagnóstico precoce de doenças, juntamente ao gerenciamento da saúde através de decisões terapêuticas oportunas.⁵⁷⁻⁵⁹

Recentemente, os dispositivos de análise de POCT provaram que também são muito significativos e práticos para a detecção de doenças infecciosas como a COVID-19. O processo de testes *point-of-care* a partir de diferentes métodos de coleta de amostras, e subsequente análise dos dados com base em diferentes métodos de medição, são ilustrados esquematicamente na Figura 1.^{19,58,59}

4.2. Sensores

4.2.1. Biossensores eletroquímicos

Os biossensores eletroquímicos são dispositivos que utilizam um material biológico como elemento de reconhecimento, que em contato com o transdutor converte a resposta da interação dos materiais biológicos em um sinal mensurável. A plataforma do biossensor eletroquímico geralmente compreende um sistema de três eletrodos, sendo eletrodo de trabalho, contra eletrodo e eletrodo de referência. Modificações na superfície do eletrodo de trabalho com proteínas biorreceptoras específicas de patógenos (por exemplo, anticorpos, antígenos ou citocinas) e/ou sondas complementares específicas de sequência, é geralmente

realizada para aproveitar o reconhecimento biológico dos antígenos alvo, anticorpos e proteínas.⁶⁰

Os custos de análises eletroquímicas podem ser bastante reduzidos acoplando potenciostatos portáteis a smartphones. Smartphones podem ser conectados sem fio ao potenciostato e usar aplicativos móveis para análise de dados. Com os avanços nas tecnologias de smartphones, os pacientes poderiam ter a capacidade de alcançar resultados sem ir ao hospital e entrar no ambiente de risco ou representar um risco para outras pessoas. Além disso, poderiam ter a possibilidade de gerir processos de auto-quarentena e se proteger socialmente.^{19,56}

O desenvolvimento de um biossensor eletroquímico enzimático para respiração (EEBB), como ilustrado na Figura 2, incluem opções de captura de amostra, como pelo uso de um condensador; imobilização da enzima no eletrodo, como pelo uso de um método físico ou químico; comunicação elétrica entre enzima e o eletrodo; além da técnica eletroquímica para detecção do analito, como pela técnica de cronoamperometria. Para EEBBs, deve haver uma rota estabelecida para que ocorra a transferência de elétrons para o eletrodo, e haja a geração de uma resposta elétrica. A transferência de elétrons mediada (MET) e a transferência direta de elétrons (DET) são os dois mecanismos de transferência de elétrons possíveis. MET envolve um sistema de transporte de elétrons usando porções redox-ativas conhecidas como mediadores. Alguns dos mediadores comuns em sistemas eletroquímicos enzimáticos são o azul de metileno ou o ferroceno que facilitam a oxidação ou redução de cofatores enzimáticos como NAD^+/NADH .^{26,61-64}

Nos últimos tempos, a eletroquímica pavimentou o caminho para a realização inteligente da próxima geração de laboratórios em chip ou microbiossensores altamente funcionais. Um dos biossensores utilizados para o diagnóstico POCT de várias doenças contagiosas são os biossensores eletroquímicos baseados em chip. Eles são criados compactando ensaios bioquímicos tradicionais ou incorporando estratégias de detecção inovadoras em escalas de microchip ou dispositivos microfluídicos. Chips microfluídicos constituídos por polidimetilsiloxano (PDMS), polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoretileno (PTEE) ou outros polímeros podem fornecer testes eletroquímicos

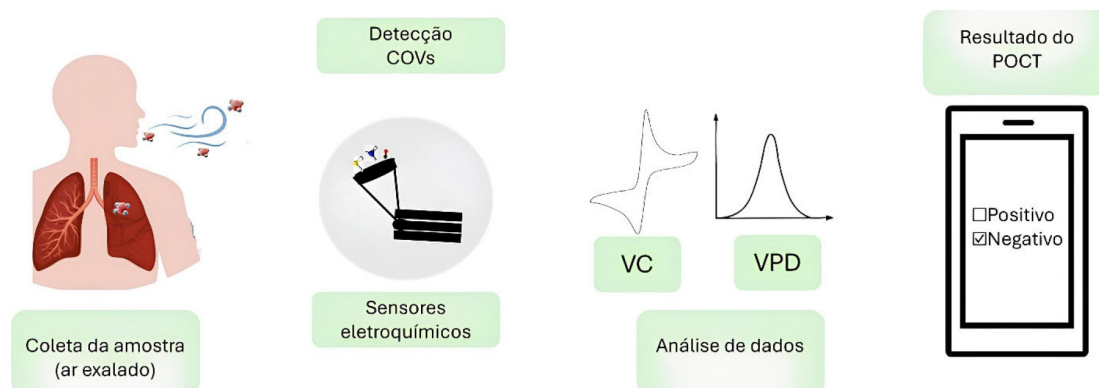


Figura 1. Representação esquemática da análise da respiração desde a coleta de amostras até os resultados

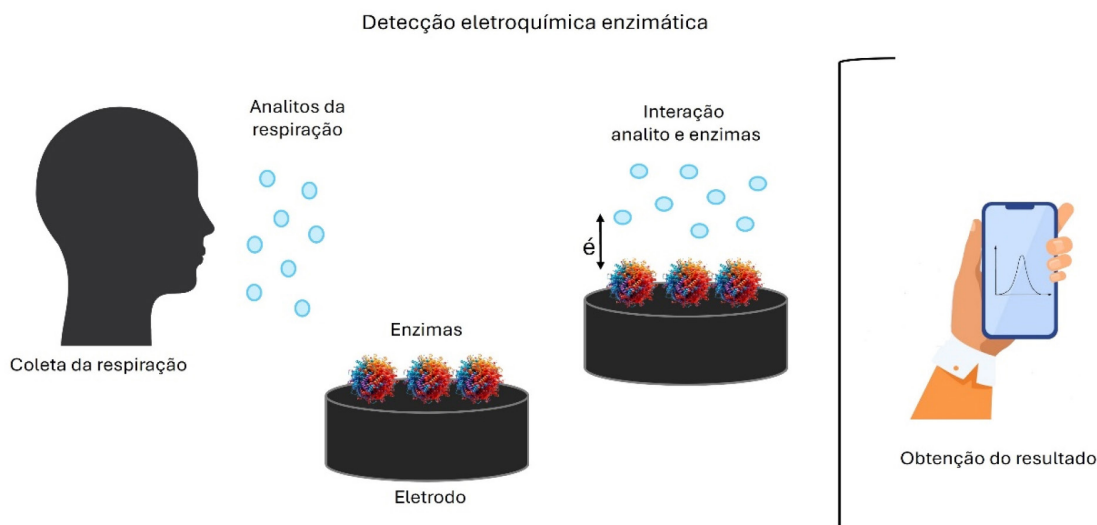


Figura 2. Representação esquemática de um biossensor enzimático eletroquímico de respiração. Da esquerda para a direita, as amostras de ar são coletadas por meio de um borbulhador ou condensador de ar, e os compostos presentes na respiração podem reagir com as enzimas. À medida que as enzimas são imobilizadas no eletrodo, a resposta elétrica gerada pode ser usada para encontrar a concentração do analito alvo, para então, sua leitura em um dispositivo

econômicos e altamente específicos com volume de reagente reduzido.^{60,65,66}

Esses biossensores eletroquímicos baseados em chip foram transformados em tecnologias promissoras para POCT de doenças infecciosas em emergências, e configurações com restrição de recursos quando usado em conjunto com um analisador portátil e leitor de smartphones. Muitas tecnologias POCT eletroquímicas notáveis baseadas em chips foram descritas para detectar ácidos nucleicos, antígenos e anticorpos do SARS-CoV-2 com boa sensibilidade e especificidade, como mostrado na Tabela 4. Como a detecção de ácido nucleico é um teste de confirmação, a amplificação baseada em PCR e a detecção subsequente têm sido recomendadas para o diagnóstico de doenças infecciosas, como COVID-19. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica molecular *in vitro* rápida, sensível e específica que permite a rápida amplificação de segmentos específicos de DNA.^{60,65-67}

Outro dispositivo que vem sendo pesquisado nas últimas décadas devido a sua alta seletividade e sensibilidade em sua aplicação para detecção de odores na respiração, são os *e-Nose*, ou nariz eletrônico, que possuem a capacidade de reproduzir os sentidos humanos usando matrizes de sensores e sistemas de reconhecimento de padrões.⁴⁵

4.2.2. *e-Nose*

Os organismos vivos recebem informações sobre o ambiente a sua volta através de diferentes órgãos sensoriais. Atualmente, a comunidade científica está focada no desenvolvimento e geração de sistemas e dispositivos que podem imitar os órgãos sensoriais, para uma ampla gama de aplicações, podendo ser: primeiro, para substituir a função de um desses órgãos em caso de mau funcionamento devido a atrofia, patologia ou acidente; e segundo, para ser usado em uma ampla variedade de aplicações industriais em áreas como medicina, agricultura, alimentos, meio ambiente etc.^{9,73,74}

Nesse sentido, a tecnologia *e-Nose* surgiu como uma abordagem promissora para a detecção de doenças por meio da análise do ar exalado do processo respiratório. Nos últimos anos, sistemas multissensoriais foram usados para analisar os compostos orgânicos voláteis (COVs) exalados na respiração e relacioná-los com algumas doenças, ganhando muita atenção recentemente devido a sua capacidade de diagnosticar doenças em estágios iniciais.⁷³⁻⁷⁵

O primeiro *e-Nose* foi desenvolvido em 1964 por Wilkens e Hatman usando reações redox de moléculas odorantes em um eletrodo. Em 1982, Persaud e Dodd desenvolveram um nariz eletrônico (*e-Nose*) usando

Tabela 4. Potenciais biossensores eletroquímicos baseados em chip para diagnóstico de COVID-19

Analito	Amostra	Transdutor	LOD	Tempo de ensaio (min)	Referências
Proteína S	EBC	DPV	10 pfu/mL	10	[68]
Proteína S	Saliva	DPV	90 fM	0,53	[69]
Proteína N	Amostra de cotonete nasofaríngeo	DPV	15 fM	45	[70]
RNA e IgG/IgM	Saliva	CV	Atomolar	60	[71]
RNA	RNA extraído, amostra de cotonete	Amperometria	7 cópias de RNA/ μ L	<20	[72]

CV: Voltametria cíclica; DPV: Voltametria de pulso diferencial; EBC: Condensado da Respiração Exalada

transdutores semicondutores que eram capazes de discriminar entre diferentes odores, e em 1985, Ikegami e Kaneyasu apresentaram um *e-Nose* composto de um óxido semicondutor que produzia diferentes padrões de reconhecimento em resposta a determinados odores. Foi na década de 1980, que esse sistema químico de matriz sensorial sensível e útil começou a tomar grandes proporções, havendo uma evolução dessa tecnologia.^{9,43}

Os narizes eletrônicos, ou sensores de respiração, baseiam-se no estabelecimento de um princípio de detecção, análogo ao sistema olfativo humano. O nariz humano não detecta doenças através do cheiro, mas o *e-Nose* visa adquirir esta habilidade enquanto funciona de maneira semelhante a um nariz humano. Os sensores *e-Nose* funcionam detectando mudanças físicas ou químicas dentro da matriz em resposta aos componentes na respiração exalada.^{43,76} O *e-Nose* é um instrumento que compreende um conjunto de sensores químicos eletrônicos com especificidade parcial e um sistema de reconhecimento de padrões apropriado, capaz de reconhecer odores simples ou complexos. É usado especificamente para detectar moléculas odoríferas em analogia ao nariz humano.⁷⁷

Na indústria de vinhos, por exemplo, a qualidade da bebida é influenciada por diferentes características sensoriais, sendo o aroma o mais importante. Os narizes eletrônicos surgiram como uma alternativa na produção de vinhos para determinar compostos voláteis presentes que irão influenciar no aroma do produto. Na Figura 3, é ilustrado um comparativo entre um *e-Nose* e um nariz biológico, para determinação de compostos voláteis no vinho. Embora apresentem diferenças na composição, ambos os narizes, eletrônico e biológico, operam com o mesmo objetivo, que é identificar odores através

da detecção e processamento de compostos químicos voláteis.^{43,76,77}

Um grande desafio na análise da respiração com base no *e-Nose* é o desenvolvimento de materiais que sejam sensíveis e seletivos. Combinando uma matriz de sensores químicos de gás com algoritmos de classificação, os narizes eletrônicos são capazes de discriminar vários gases-alvo. Os *e-Noses* miniaturizados têm sido extensivamente estudados, empregando métodos de reconhecimento de padrões juntamente com dados clínicos para melhorar a eficácia do diagnóstico de doenças respiratórias. Neste sentido, Moon e colaboradores (2016) fabricaram um *e-Nose* de alto desempenho com base em nove sensores de gás em uma matriz 3×3 usando três óxidos metálicos (WO_3 , SnO_2 e In_2O_3) com diferentes morfologias, funcionalizados com filmes de ouro e nanoestruturas semelhantes a vilosidades. Através da técnica de análise de componentes principais (PCA), que é uma técnica de estatística usada para reduzir a dimensionalidade de um conjunto de dados, aumentando a interpretação, preservando o máximo de informações e permitindo uma visualização de dados multidimensionais, o *e-Nose* conseguiu distinguir perfeitamente os gases de NH_3 , NO e H_2S em amostras, indicando potencial aplicação no diagnóstico de asma, doença renal e halitose.⁷⁸

Peters e colaboradores (2020) desenvolveram e validaram um modelo de previsão minimamente invasivo para triagem do esôfago de Barrett (BO), precursor do adenocarcinoma esofágico. O modelo foi aplicado em 402 pacientes usando a análise de COVs com um *e-Nose*. O nariz eletrônico foi capaz de distinguir entre pacientes com e sem BO com boa acurácia diagnóstica (sensibilidade de 91% e especificidade de 74%). Portanto, concluiu-se que essa técnica pode possibilitar um método de triagem eficiente,

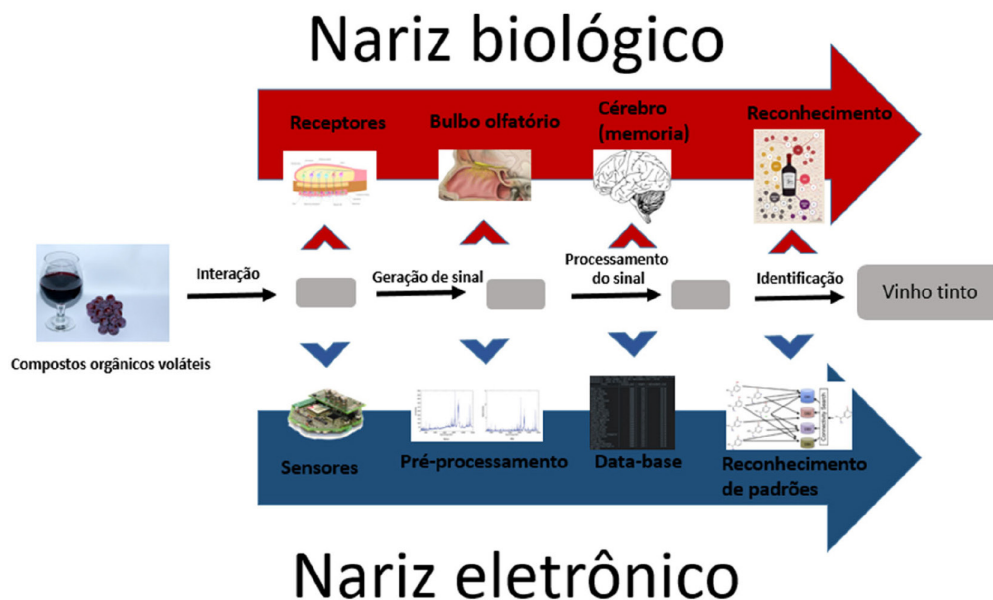


Figura 3. Esquema de comparação entre o nariz eletrônico e sistema olfativo biológico. Os compostos orgânicos voláteis (COVs) são apresentados a uma matriz de sensores de óxido metálico, e então interagem com esses sensores com base em suas características químicas. Combinações de medições de sensores individuais geram um sinal digital, que pode ser analisado por reconhecimento de padrões e redes neurais artificiais

sensível e específico para selecionar indivíduos de alto risco para serem submetidos à endoscopia digestiva alta.⁷⁹

Compósitos poliméricos com diferentes propriedades físico-químicas reversíveis são usados em sistemas comerciais de *e-Nose* devido à sua alta sensibilidade, seletividade e capacidade de operar em temperatura ambiente. Outros sensores podem ser usados para desenvolver dispositivos de nariz eletrônico, como polímeros condutores, ondas acústicas, matrizes de fibra óptica e matrizes de sensores colorimétricos. O *Cyranose 320* é um dispositivo *e-Nose* portátil, amplamente aplicado, que utiliza um conjunto de sensores de polímero condutor de *carbon black* para atingir baixos limites de detecção.^{12,43,80}

Conforme descrito na Tabela 5, ao longo das últimas décadas uma série de pesquisas científicas utilizando *e-Nose* com o objetivo final de uma aplicação no campo da biomedicina foram desenvolvidos, desde o trabalho de pesquisadores que utilizaram *e-Nose* comerciais, a outros que desenvolverem equipamentos próprios adaptados a aplicações específicas. No entanto, a maioria deles utilizaram o *Cyranose 320*, que possui uma matriz de 32 sensores do polímero de *carbon black*.⁹

5. Doenças

5.1. Doença renal crônica (DRC)

A doença renal crônica (DRC) tornou-se um problema emergente de saúde pública e um grande ônus econômico e social nas últimas décadas. A DRC é uma condição prevalente em muitos países, e segundo o Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS), estima-se que foram gastos em 2018 US\$ 49.2 bilhões de dólares em cuidados com pacientes em fase terminal da doença renal (ESRD).^{86,87}

A DRC é caracterizada pela perda gradual da função renal em meses ou anos, sendo necessário tratamento diferenciado dependendo do estágio da doença (estágios I-V). Atualmente é diagnosticada com base na taxa de

filtração glomerular estimada de um paciente (eGFR) e na taxa de excreção urinária de albumina (AER).^{22,87} A identificação precoce da função renal comprometida e a intervenção são cruciais para retardar a progressão da DRC para doença renal terminal. No entanto, a DRC pode ser assintomática nos estágios iniciais e permanece, em sua maioria, sem diagnóstico.⁶⁵ Nickolas e seus colaboradores (2005) relataram que apenas 29,3% dos pacientes com estágio 1 e 22,0% dos pacientes com estágio 3 conheciam sua DRC. Um método de detecção rápido e de baixo custo adequado para triagem de DRC em larga escala pode reduzir a DRC não diagnosticada. Portanto, identificar um indicador de DRC não invasivo, fácil de diagnosticar em tempo real e com boa relação custo-benefício é crucial para a detecção rápida e prevenção precoce da doença.⁸⁸

Durante a digestão de proteína, a amônia é produzida e liberada pelos rins para manter um pH estável no corpo. Geralmente, o fígado pode converter amônia do sangue em ureia, que é excretada pelo glomérulo na urina. No entanto, em casos de disfunção renal, a ureia é incapaz de ser removida e isso causa um acúmulo em excesso de amônia. O nível normal de amônia é essencial para um bom funcionamento do corpo; na respiração exalada pela boca a concentração é tipicamente de 885 ppb, enquanto na respiração exalada pelo nariz é de 110 ppb. Um nível anormal de amônia na respiração está associado ao mau funcionamento dos rins.²¹ Obermeier e colaboradores (2017) empregaram a técnica de espectrometria de massa online para determinar os perfis de respiração exalada de 116 crianças diferenciando entre saudáveis e com DRC. A concentração de amônia foi maior em pacientes com DRC do que em controles saudáveis, 556±0,001 e 284±0,001 ppb, respectivamente. Além disso, o monitoramento da amônia no ar expirado tem grande valor clínico para a triagem neonatal rápida.⁸⁹

Chan e colaboradores (2020), utilizando um sensor com um semicondutor orgânico (V-OSC sensor), obtiveram bons resultados na detecção de amônia em ensaios clínicos para pacientes com DRC, sugerindo uma boa estabilidade e

Tabela 5. Aplicações biomédicas desenvolvidas usando *e-Nose* comerciais e experimentais

Aplicação	Tecnologia do sensor	Número de sensores	Algoritmo de processamento de dados	Diagnóstico	Outras técnicas	Referência
Asma	Sensor de nanocompósito de polímero (<i>Cyranose 320</i>)	32	Agrupamento	FeNO e espirometria	GC-MS	[81]
DPOC	Sensor de nanocompósito de polímero (<i>Cyranose 320</i>)	32	MD e CVVs	Espirometria	GC-MS	[82]
Fibrose cística	Sensor de nanocompósito de polímero (<i>Cyranose 320</i>)	32	PCA, ROC e CDA	Espirometria e cultura de escarro	GC-MS	[83]
Câncer de pulmão	Sensor de nanocompósito de polímero (<i>Cyranose 320</i>)	32	CVA, PCA e ROC	NS	GC-MS	[84]
Tuberculose	Sensores MOS (Aeonose)	NS	Curva ROC	CRX	GC-MS	[85]

GC-MS: Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas; MD: Distância de *Mahalanobis*; CVV: Valor de validação cruzada; PCA: Análise do componente principal; ROC: Características operacionais do receptor; CDA: Análise discriminante canônica; CVA: Precisão com validação cruzada; CRX: radiografia torácica

reprodutibilidade do sensor utilizado. Em seus resultados, eles demonstraram que a concentração de amônia na respiração aumentou proporcionalmente com a progressão da DRC, devido a variação da concentração para cada estágio (estágio 1 da DRC, 636 ± 94 ppb; estágio 2, 1020 ± 120 ppb; estágio 3, 1943 ± 326 ppb; estágio 4, 4421 ± 1042 ppb; estágio 5, 12.781 ± 1807 ppb). Além disso, em seu estudo, também foi relatado que o pH salivar foi positivamente correlacionado com a amônia na respiração, obtendo valores maiores em pacientes com DRC em estágios mais avançados.⁸⁶

Banga e colaboradores (2021) relataram pela primeira vez um sensor eletroquímico de gás utilizando uma sonda faradaica (ferroceno) encapsulada em uma cavidade de estrutura metal-orgânica que pode ser aplicado para diagnóstico de doenças respiratórias monitorando os níveis de gases. Os resultados demonstrados em seu trabalho, mostra que o sensor detectou baixos níveis de gás amônia (até 400 ppb) com alta sensibilidade e especificidade. Para o desenvolvimento do sensor eletroquímico, foi utilizado um eletrodo de carbono vítreo modificado com o material híbrido (Fc@ZIF-8) sintetizado. Vários parâmetros de otimização como o estudo da difusão do analito e a redução de interferências foram realizados, e os resultados obtidos indicaram que o material modificador atua como excelente transdutor. Para entender a interação do gás de amônia com o eletrodo modificado, foi realizado uma voltametria cíclica, e a partir disso, o pico de redução observado em $-0,8$ V foi selecionado para detecção de amônia. Portanto, foi concluído que o sistema proposto tem potencial aplicação para o diagnóstico precoce e não invasivo da DRC.⁹⁰

5.2. Câncer de pulmão

De acordo com o relatório mundial de câncer da OMS, em 2020 os números estimados de novos casos de todos os tipos de câncer que afetam todas as idades, incluindo homens e mulheres em todo o mundo, foram relatados em mais de 19 milhões e aproximadamente 10 milhões de mortes relacionadas ao câncer. Dentre todos os casos, o câncer de pulmão ocupa o primeiro lugar com 18% como o tipo de câncer que mais mata, e o segundo lugar com 11,4% com relação ao maior número de novos casos.^{91,92}

O câncer é definido como um crescimento descontrolado de células anormais em um ou ambos os pulmões, que ocasiona na formação de um nódulo, geralmente chamado de “tumor”, que podem se espalhar para outras partes do corpo ocasionando em uma metástase.⁹² O câncer de pulmão é tipicamente assintomático em seus estágios iniciais e com isso, a maioria dos casos é diagnosticada em estágios posteriores, quando o tratamento não é mais eficaz. Portanto, o diagnóstico da doença em seus estágios iniciais aumenta a taxa de sobrevivência dos pacientes quando comparados os pacientes em estágios mais avançados.^{9,80,93}

Existem cerca de 22 tipos de compostos orgânicos voláteis (principalmente alcanos, derivados de alcanos

e derivados de benzeno) que têm sido considerados biomarcadores de câncer de pulmão, e as concentrações desses compostos exalados são na faixa de 10 a 100 ppb para pacientes com câncer de pulmão, que é maior do que o relatado para pessoas saudáveis (cerca de 1-20 ppb). Exemplos típicos desses compostos são isopreno, metanol, acetona e 2-propanol (aparecendo em todas as amostras de respiração), acetonitrila, furano, 2-metil furano (encontrado principalmente em fumantes), dentre outras.^{9,12}

Convencionalmente o câncer de pulmão é detectado baseado em suas características físicas como forma, densidade e posição dos nódulos no tecido pulmonar fotografados por radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), que têm sido consideradas eficazes no diagnóstico de câncer. No entanto, esses instrumentos convencionais são relativamente caros, volumosos e limitados a pessoal treinado, o que limita sua aplicação no campo da triagem para o diagnóstico precoce. O desenvolvimento de novas tecnologias, como a biópsia do hálito, permitirá detectar o câncer em estágios iniciais e identificar melhor o processo de crescimento de células tumorais e o metabolismo celular.^{29,80}

O malondialdeído (MDA) é um potencial indicador de alguns problemas agudos relacionados à saúde, como câncer de pulmão, mama, estômago e pele.⁹⁵ Jafari e colaboradores (2018) desenvolveram um sensor eletroquímico baseado em AgNPs (nanopartículas de prata) e filme de polímero RF-PT (riboflavin-taurine) para detecção voltamétrica de MDA em amostras de condensado de ar exalado (EBC). Visando avaliar a performance da modificação realizada, foi feito um estudo da estabilidade e do desempenho eletroquímico do sensor utilizando-se da técnica de voltametria cíclica. Foi observado a presença de um pico de oxidação referente ao analito em $0,46$ V, e mostraram também que após 50 ciclos a corrente de pico diminui consideravelmente, afetando a reprodutibilidade. De acordo com os resultados obtidos, o nanocompósito proposto aumenta a área de contato com o analito, de modo que há um aumento da superfície eletroquímica ativa, e conseqüentemente facilita a interação com o MDA. O sensor eletroquímico proposto mostrou uma faixa linear dinâmica e baixo limite de quantificação, $0,089$ - $1,68$ mM e $0,59 \pm 0,05$ μ M, respectivamente. Além disso, ele apresentou excelente desempenho analítico para detecção do analito proposto com alta sensibilidade e reprodutibilidade, com uma eficiência promissora contra a oxidação e produtos colaterais destrutivos do MDA.⁹⁵

Machado e colaboradores (2005) detectaram câncer de pulmão em 14 indivíduos de 76 indivíduos usando *Cyranose-320 (e-Nose)* com 71,4 % de sensibilidade e 91,9 % de especificidade. O nariz eletrônico teve 66,6 % de predição positiva e 93,4 % negativa.⁹⁶ Da mesma forma, Dragonieri e seus autores (2009) usaram o *Cyranose-320* para discriminar pacientes com câncer de pulmão de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e indivíduos normais.⁹⁷ O tabagismo é um fator crítico para

a detecção do câncer de pulmão usando o sistema *e-Nose*. Neste contexto, McWilliams e colaboradores (2015) usaram o mesmo sistema de dois narizes baseado em *Cyranose-320* para diferenciar a respiração de pacientes com câncer de pulmão da respiração de fumantes de alto risco, obtendo 80% de precisão em seus experimentos.^{98,99}

Khatoon e colaboradores (2020) exploraram o potencial de materiais de SnO₂ (dióxido de estanho) dopados com Co e Ni como sensores *e-Nose* para a detecção de biomarcadores de câncer de pulmão. Seus estudos de caracterização eletroquímica empregaram um SPE (eletrodo impresso em tela) para investigar a resposta dos materiais sintetizados do 1-propanol e do isopropanol (IPA), dois importantes biomarcadores do câncer de pulmão. As análises realizadas pela técnica de voltametria cíclica revelaram picos redox bem definidos e distintos em diferentes potenciais para o material Ni-SnO₂, com potenciais de pico de 0,32 V para 1-propanol e 0,5 V para IPA. Estas observações confirmaram as alterações esperadas no comportamento eletroquímico induzidas pelos dopantes. O SnO₂ dopado com Ni exibiu sensibilidade para ambos os analitos, sendo de 2,99 µA/ppb para IPA dentro de uma faixa de concentração de 0-15 ppb e 3,11 µA/ppb para 1-propanol dentro de uma faixa de concentração de 0-10 ppb. Estes resultados sugerem potencial promissor dos materiais SnO₂ dopados com Ni como plataformas de detecção para uma ampla gama de compostos orgânicos voláteis (COVs) no contexto da detecção precoce do câncer de pulmão. O desenvolvimento de tais sensores sensíveis e seletivos poderia abrir caminho para ferramentas de diagnóstico não invasivas e econômicas para pacientes com câncer de pulmão.¹⁰⁰

5.3. Asma

De acordo com o relatório de status global da OMS, em 2018 as doenças respiratórias (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) estão em terceiro lugar no ranking das doenças não comunicáveis, atrás do ataque cardíaco e câncer de pulmão. A condição asmática é mais prevalente do que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), onde 235 milhões de casos de asma foram estimados em comparação com DPOC com 200 milhões de casos globalmente em 2013. A condição asmática é uma doença crônica heterogênea que envolve as vias aéreas nos pulmões, como os brônquios e geralmente é caracterizada pela inflamação, inchaço e/ou rigidez muscular nas vias aéreas.⁹²

O método mais comum do diagnóstico de asma é através da análise da respiração baseado na detecção e monitoramento da fração de óxido nítrico exalado (FeNO). O aumento da exalação de óxido nítrico (NO) como resultado da indução do NO sintase induzido pela interleucina 13 no epitélio das vias aéreas, tem sido amplamente documentado em pacientes asmáticos. Como resultado, pacientes asmáticos exalam concentrações >30 ppbv de NO, enquanto a população saudável exala concentrações mais baixas.^{6,101}

Estudos recentes mostraram a possibilidade do nitrito

em EBC para uso como biomarcador de estresse oxidativo e inflamação na asma. A fonte primária de nitrito no trato respiratório é o óxido nítrico, no entanto, em solução aquosa, o NO reage rapidamente com espécies reativas de oxigênio (ROS) para formar óxidos de nitrogênio mais estáveis, como nitrito (NO⁻²) e nitrato (NO⁻³).¹⁰²⁻¹⁰⁴

Gholizadeh e colaboradores (2017) desenvolveram um sensor eletroquímico miniaturizado usando óxido de grafeno reduzido para detectar o teor de nitrito em EBC. O sensor proposto foi capaz de detectar nitrito em um sobrepotencial de 0,7 V em relação ao eletrodo de referência Ag/AgCl nos estudos feitos utilizando voltametria de onda quadrada. O dispositivo apresentou uma sensibilidade de 0,21 µA µM⁻¹ cm⁻² na faixa de 20–100 µM e de 0,1 µA µM⁻¹ cm⁻² na faixa de concentração de nitrito de 100–1000 µM, além de exibir um LOD baixo de 830 nM na matriz EBC. O desempenho do sensor foi validado em amostras clínicas de EBC que haviam sido previamente caracterizadas por quimioluminescência, demonstrando boa sensibilidade na quantificação de nitrito na faixa de µM que é clinicamente relevante.¹⁰²

Diouf e colaboradores (2020) estudaram o uso de um sensor eletroquímico modificado com polímero de íon impresso (IIP) para análise de nitrito em EBC. A resposta do sensor IIP foi avaliada através da técnica de voltametria de pulso diferencial (VPD). O estudo mostrou uma dependência entre a corrente de oxidação e a concentração de NO₂, na qual o sinal diminuía com o aumento da concentração. No entanto, foram obtidos bons resultados com uma sensibilidade de 0,57 µg mL⁻¹ e um LOD de 49,27 µmol L⁻¹. Além das boas respostas com diferentes amplitudes nas amostras de EBC analisadas, o sensor apresentou uma boa seletividade do analito com relação ao acetato e nitrato de amônio que são substâncias interferentes que coexistem na respiração. Portanto, o sensor eletroquímico proposto tem potencial aplicação para pesquisas médicas de inflamações e doenças respiratórias.¹⁰⁵

6. Conclusões

O desenvolvimento de sensores inovadores para detecção de doenças através da determinação de biomarcadores presentes na respiração exalada abre um leque de possibilidades promissoras para o futuro da medicina. Em contraposição aos métodos tradicionais, que geralmente são caros, invasivos, demorados e exigem profissionais especializados, essa tecnologia inovadora se apresenta como uma alternativa acessível, não invasiva, rápida e de fácil utilização, com potencial para revolucionar o diagnóstico de diversas doenças.

Nas últimas décadas, diversos estudos e artigos científicos exploraram a criação e adaptação de sensores e “*e-Nose*” para fins biomédicos, com foco principal no *point-of-care testing* (POCT). Essa abordagem inovadora se torna crucial em locais com alta demanda por métodos diagnósticos eficientes, especialmente para o acompanhamento de

doenças crônicas, digestivas, pulmonares e diversos tipos de câncer, que afetam significativamente a saúde da população.

Embora os avanços sejam notáveis, ainda há espaço para aprimorar a tecnologia. Pesquisas futuras devem se concentrar no desenvolvimento de sensores capazes de detectar simultaneamente biomarcadores específicos para cada doença, aumentando significativamente a especificidade do método. Além disso, a padronização da coleta e do armazenamento de amostras respiratórias é fundamental para garantir a reprodutibilidade dos resultados e a confiabilidade da técnica.

Apesar dos desafios, as perspectivas para o futuro da saúde com o uso de sensores eletroquímicos são extremamente promissoras. Essa tecnologia inovadora tem o potencial de transformar a assistência médica, possibilitando o diagnóstico precoce e preciso de diversas doenças, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida da população e para a redução dos custos com saúde pública.

Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências Bibliográficas

- Mallires, K. R.; Wang, D.; Tipparaju, V. V.; Tao, N.; Developing a Low-Cost Wearable Personal Exposure Monitor for Studying Respiratory Diseases Using Metal-Oxide Sensors. *IEEE Sensors Journal* **2019**, *19*, 8252. [CrossRef][PubMed]
- Sítio Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2604-ministerio-da-saude-apresenta-cenario-das-doencas-nao-transmissiveis-no-brasil>. Acesso em: 20 maio 2024
- Fraser-Hurt, N.; Naseri, L. T.; Thomsen, R.; Matalavea, A.; Ieremia-Faasili, V.; Reupena, M. S.; Hawley, N. L.; Pomer, A.; Rivara, A. C.; Obure, D. C.; Zhang, S.; Improving services for chronic non-communicable diseases in Samoa: an implementation research study using the care cascade framework. *New Zealand and Pacific Islands* **2022**, *46*, 36. [CrossRef][PubMed]
- Eyowas, F. A.; Schneider, M.; Alemu, S.; Getahun, F. A.; Multimorbidity of chronic non-communicable diseases: burden, care provision and outcomes over time among patients attending chronic outpatient medical care in Bahir Dar, Ethiopia-a mixed methods study protocol. *BMJ Open* **2021**, *11*, e051107. [CrossRef][PubMed]
- Chen, H. Y.; Ge, P.; Liu, J. Y.; Qu, J. L.; Bao, F.; Xu, C. M.; Chen, H. L.; Shang, D.; Zhang, G. X.; Artificial intelligence: Emerging player in the diagnosis and treatment of digestive disease. *World Journal of Gastroenterology* **2022**, *28*, 2152. [CrossRef][PubMed]
- Hashoul, D., Haick, H.; Sensors for detecting pulmonary diseases from exhaled breath. In European Respiratory Review. *European Respiratory Society* **2019**, *28*, 152. [CrossRef][PubMed]
- Divo M. J.; Celli B. R.; Poblador-Plou, B.; Caldero-An-Larrañaga, A.; de-Torres J. P.; Gimeno-Feliu, L. A.; Bertó, J.; Zulueta, J. J.; Casanova, C.; Pinto-Plata, V. M.; Cabrera-Lopez, C.; Polverino, F.; Pírz, J. C.; Prados-Torres, A.; Marin, J. M.; Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLOS ONE* **2018**, *13*, e0193143. [CrossRef][PubMed]
- Christenson, S. A.; Smith, B. M.; Bafadhel, M.; Putcha, N.; Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* **2022**, *399*, 10342. [CrossRef][PubMed]
- Sánchez, C.; Santos, J. P.; Lozano, J.; Use of electronic noses for diagnosis of digestive and respiratory diseases through the breath. *Biosensors* **2019**, *9*, 1. [CrossRef][PubMed]
- Wallace, M. A. G., Pleil, J. D. Evolution of clinical and environmental health applications of exhaled breath research: Review of methods and instrumentation for gas-phase, condensate, and aerosols. *Analytica Chimica Acta* **2018**, *18*, 1024, 18. [CrossRef][PubMed]
- Das, T.; Das, S.; Karmakar, M.; Chakraborty, S.; Saha, D.; Pal, M.; Novel barium hexaferrite based highly selective and stable trace ammonia sensor for detection of renal disease by exhaled breath analysis. *Sensors and Actuators, B: Chemical* **2020**, *325*, 128765. [CrossRef]
- Tai, H.; Wang, S.; Duan, Z.; Jiang, Y.; Evolution of breath analysis based on humidity and gas sensors: Potential and challenges. *Sensors and Actuators, B: Chemical* **2020**, *318*, 128104. [CrossRef]
- Güntner, A. T.; Abegg, S.; Königstein, K.; Gerber, P. A.; Schmidt-Trucksäss, A.; Pratsinis, S. E.; Breath sensors for health monitoring. *ACS Sensors* **2019**, *4*, 2, 268. [CrossRef][PubMed]
- Strimbu, K.; Tavel, J. A.; What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS* **2010**, *5*, 463. [CrossRef][PubMed]
- Nazareth, J. J. D. O.; Genoves, L. P. S.; Aragoso, L. L. L.; Haddad, L. L. D.; Rocha, M. E. A.; Rocha, L. L. V.; Biosensor: a biotechnological evolution in the early diagnosis of cancer. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* **2021**, *34*, 61. [CrossRef]
- Luz, R. A. S.; Iost, R. M.; Crespilho, F. N.; Nanomaterials for Biosensors and Implantable Biodevices. *Nanobioelectrochemistry* **2013**, *27*. [CrossRef]
- Mollarasouli, F.; Kurbanoglu, S.; Ozkan, S.A.; The role of electrochemical immunosensors in clinical analyses. *Biosensors* **2019**, *9*, 86. [CrossRef][PubMed]
- Alizadeh, N.; Jamalabadi, H.; Tavoli, F.; Breath Acetone Sensors as Non-Invasive Health Monitoring Systems: A Review. *IEEE Sensors Journal* **2020**, *20*, 1, 5. [CrossRef]
- Beduk, T.; Durmus, C.; Hanoglu, S. B.; Beduk, D.; Salama, K. N.; Goksel, T.; Turhan, K.; Timur, S.; Breath as the mirror of our body is the answer really blowing in the wind? Recent

- technologies in exhaled breath analysis systems as non-invasive sensing platforms. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2021**, *143*, 116329. [CrossRef]
20. García-Río, F.; Alcázar-Navarrete, B.; Castillo-Villegas, D.; García-Ortega, C. C. A.; Leiro-Fernández, V.; Lojo-Rodríguez, I.; Padilla-Galo, A.; Quezada-Loaiza, C. A.; Rodríguez-Portal, J. A.; Sánchez-de-la-Torre, M.; Sibila, O.; Martínez-García, M. A.; Biological Biomarkers in Respiratory Diseases. *Archivos de Bronconeumología* **2022**, *58*, 323. [CrossRef][PubMed]
 21. Zhou, X.; Xue, Z.; Chen, X.; Huang, C.; Bai, W.; Lu, Z.; Wang, T.; Nanomaterial-based gas sensors used for breath diagnosis. *Journal of Materials Chemistry B* **2020**, *8*, 16, 3231. [CrossRef][PubMed]
 22. Kaloumenou, M.; Skotadis, E.; Lagopati, N.; Efstathopoulos, E.; Tsoukalas, D.; Breath Analysis: A Promising Tool for Disease Diagnosis-The Role of Sensors. *Sensors* **2022**, *22*, 1238. [CrossRef][PubMed]
 23. Kailasa, S.; Reddy, M. S. B.; Rani, B. G.; Rao, K. V.; Deshmukh, K.; Sadasivuni, K. K.; Highly sensitive electrochemical volatile organic compound (Acetone) sensing based on TiO₂ Nanocubes @Polyaniline nanostructure. *Inorganic Chemistry Communications* **2023**, *157*, 111420. [CrossRef]
 24. Wilson, A. D.; Application of Electronic-Nose Technologies and VOC-Biomarkers for the Noninvasive Early Diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Sensors* **2018**, *18*, 2613. [CrossRef][PubMed]
 25. Jalal, A. H.; Alam, F.; Roychoudhury, S.; Umasankar, Y.; Pala, N.; Bhansali, S.; Prospects and Challenges of Volatile Organic Compound Sensors in Human Healthcare. *ACS Sensors* **2018**, *3*, 1246. [CrossRef][PubMed]
 26. Gaffney, E. M.; Lim, K.; Minter, S. D.; Breath biosensing: using electrochemical enzymatic sensors for detection of biomarkers in human breath. *Current Opinion in Electrochemistry* **2020**, *23*, 26. [CrossRef]
 27. Willis, C. N.; Saffary, Y.; Tripathy, A.; Misra, M.; Mohanty, S. K.; Electrochemical Sensing Platforms for Tuberculosis-Associated VOCs from Patient Breath. *ECS Meeting Abstracts* **2020**, *2406*. [CrossRef]
 28. Yu, Q.; Chen, J.; Fu, W.; Muhammad, K. G.; Li, Y.; Liu, W.; Xu, L.; Dong, H.; Wang, D.; Liu, J.; Lu, Y.; Chen, X.; Smartphone-Based Platforms for Clinical Detections in Lung-Cancer-Related Exhaled Breath Biomarkers: A Review. *Biosensors* **2022**, *12*, 4. [CrossRef][PubMed]
 29. Pham, Y. L.; Beauchamp, J.; Breath Biomarkers in Diagnostic Applications. *Molecules* **2021**, *26*, 5514. [CrossRef][PubMed]
 30. Chan, L. W.; Anahtar, M. N.; Ong, T. H.; Hern, K. E.; Kunz, R. R.; Bhatia, S. N.; Engineering synthetic breath biomarkers for respiratory disease. *Nature nanotechnology* **2020**, *15*, 792. [CrossRef][PubMed]
 31. Ruzsanyi, V.; Kalapos, M. P.; Breath acetone as a potential marker in clinical practice. *Journal of Breath Research* **2017**, *11*, 024002. [CrossRef][PubMed]
 32. MacGregor, G.; Ellis, S.; Andrews, J.; Imrie, M.; Innes, A.; Greening, AP; Cunningham, S. Breath condensate ammonium is lower in children with chronic asthma. *European Respiratory Journal*. **2005**, *26*, 271. [CrossRef][PubMed]
 33. Wang, C.; Sahay, P.; Breath Analysis Using Laser Spectroscopic Techniques: Breath Biomarkers, Spectral Fingerprints, and Detection Limits. *Sensors* **2009**, *9*, 8230. [CrossRef][PubMed]
 34. Paredi P.; Kharitonov S. A.; Leak D.; Ward S.; Cramer D.; Barnes P. J.; Exhaled Ethane, a Marker of Lipid Peroxidation, Is Elevated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* **2000**, *162*, 369. [CrossRef][PubMed]
 35. Miller, J. H.; Bakhirkin, Y. A.; Ajtai, T.; Tittel, F. K.; Hill, C. J.; Yang, R. Q.; Detection of formaldehyde using off-axis integrated cavity output spectroscopy with an interband cascade laser. *Applied Physics B* **2006**, *85*, 391. [CrossRef]
 36. Bajtarevic, A.; Ager, C.; Pienz, M.; Klieber, M.; Schwarz, K.; Ligor, M.; Ligor, T.; Filipiak, W.; Denz, H.; Fiegl, M.; Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer* **2009**, *9*. [CrossRef][PubMed]
 37. Meredith, S. E.; Robinson, A.; Erb, P.; Spieler, C. A.; Klugman, N.; Dutta, P.; Dallery, J.; A mobile-phone-based breath carbon monoxide meter to detect cigarette smoking. *Nicotine and Tobacco Research* **2014**, *16*, 766. [CrossRef][PubMed]
 38. Maier, D.; Laubender, E.; Basavanna, A.; Schumann, S.; Güder, F.; Urban, G. A.; Dincer, C.; Toward Continuous Monitoring of Breath Biochemistry: A Paper-Based Wearable Sensor for Real-Time Hydrogen Peroxide Measurement in Simulated Breath. *ACS Sensors* **2019**, *4*, 2945. [CrossRef][PubMed]
 39. Toombs, C. F.; Insko, M. A.; Wintner, E. A.; Deckwerth, T. L.; Usansky, H.; Jamil, K.; Goldstein, B.; Cooreman, M.; Szabo, C.; Detection of exhaled hydrogen sulphide gas in healthy human volunteers during intravenous administration of sodium sulphide. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2010**, *69*, 626. [CrossRef][PubMed]
 40. Broza, Y. Y.; Vishinkin, R.; Barash, O.; Nakhleh, M. K.; Haick, H.; Synergy between nanomaterials and volatile organic compounds for non-invasive medical evaluation. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47*, 4781. [CrossRef][PubMed]
 41. Righettoni, M.; Amann, A.; Pratsinis, E.; Breath analysis by nanostructured metal oxides as chemo-resistive gas sensors. *Materials Today* **2015**, *18*, 3. [CrossRef]
 42. Kubá , P.; Foret, F.; Exhaled breath condensate: Determination of non-volatile compounds and their potential for clinical diagnosis and monitoring. A review. *Analytica Chimica Acta* **2013**, *805*, 1. [CrossRef][PubMed]
 43. Wallace, M. A. G.; Pleil, J. D.; Evolution of clinical and environmental health applications of exhaled breath research: Review of methods and instrumentation for gas-phase, condensate, and aerosols. *Analytica Chimica Acta* **2018**, *18*, 1024, 18. [CrossRef][PubMed]
 44. Okur, S.; Qin, P.; Chandresh, A.; Li, C.; Zhang, Z.; Lemmer, U.; Heinke, L.; An Enantioselective *e-Nose*: An Array of Nanoporous Homochiral MOF Films for Stereospecific Sensing of Chiral Odors. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 3566. [CrossRef][PubMed]
 45. Deng, Y.; Yang, N.; Ma, L.; Ke, C.; Electronic noses and electrochemical fingerprinting to analyze major spice components in marinated poultry meat. *Journal of Food Measurement and Characterization* **2024**, *18*, 2123. [CrossRef]

46. Liu, T.; Guan, H.; Wang, T.; Liang, X.; Liu, F.; Liu, F.; Zhang, C.; Lu, G.; Mixed potential type acetone sensor based on GDC used for breath analysis. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2021**, *326*, 128846. [[CrossRef](#)]
47. Lavanya, N.; Leonardi, S. G.; Marini, S.; Espro, C.; Kanagaraj, M.; Reddy, S. L.; Sekar, C.; Neri, G.; MgNi₂O₃ nanoparticles as novel and versatile sensing material for non-enzymatic electrochemical sensing of glucose and conductometric determination of acetone. *Journal of Alloys and Compounds*. **2020**, *817*, 152787. [[CrossRef](#)]
48. Iitani, K.; Chien, P. J.; Suzuki, T.; Toma, K.; Arakawa, T.; Iwasaki, Y.; Mitsubayashi, K.; Fiber-Optic Bio-sniffer (Biochemical Gas Sensor) Using Reverse Reaction of Alcohol Dehydrogenase for Exhaled Acetaldehyde. *ACS Sensors* **2018**, *3*, 425. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
49. Kuretake, T.; Kawahara, S.; Motooka, M.; Uno, S.; An Electrochemical Gas Biosensor Based on Enzymes Immobilized on Chromatography Paper for Ethanol Vapor Detection. *Sensors* **2017**, *17*, 281. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
50. Liu, L.; Hao, F.; Morgan, S. P.; Correia, R.; Norris, A.; Korposh, S.; A reflection-mode fibre-optic sensor for breath carbon dioxide measurement in healthcare. *Sensing and Bio-Sensing Research* **2019**, *22*, 100254. [[CrossRef](#)]
51. Chien, P. J.; Suzuki, T.; Tsujii, M.; Ye, M.; Toma, K.; Arakawa, T.; Iwasaki, Y.; Mitsubayashi, K.; Bio-sniffer (gas-phase biosensor) with secondary alcohol dehydrogenase (S-ADH) for determination of isopropanol in exhaled air as a potential volatile biomarker. *Biosensors and Bioelectronics* **2017**, *91*, 341. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
52. Xu, Y.; Li, H.; Zhang, X.; Jin, H.; Jin, Q.; W. Shen, Zou, J.; Deng, S.; Cheung, W.; Kam, W.; Zhang, X.; Jian, J.; Light-Regulated Electrochemical Reaction Assisted Core-Shell Heterostructure for Detecting Specific Volatile Markers with Controllable Sensitivity and Selectivity. *ACS Sensors* **2019**, *4*, 1081. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
53. Raju, P.; Li, Q.; Review Semiconductor Materials and Devices for Gas Sensors. *Journal of The Electrochemical Society* **2022**, *169*, 057518. [[CrossRef](#)]
54. Guntner, A. T.; Gerber, P. A.; Pratsinis, S. E.; Selective respiratory sensors for metabolic monitoring. *ECS Meeting Abstracts* **2020**, *34*, 2408. [[CrossRef](#)]
55. Kotru, S.; Klimuntowski, M.; Ridha, H.; Uddin, Z.; Askhar, A. A.; Singh, G.; Howlader, M. M. R.; Electrochemical sensing: A prognostic tool in the fight against COVID-19. *Trends in Analytical Chemistry* **2021**, *136*, 116198. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
56. Campuzano, S.; Pedredo, M.; Yáñez-Sedeño, P.; Pingarrón, J. M.; New challenges in point of care electrochemical detection of clinical biomarkers. *Sensors and Actuators, B: Chemical* **2021**, *345*, 130349. [[CrossRef](#)]
57. Silva, E. T. S. G.; Souto, D. E. P.; Barragan, J. T. C.; Giarola, J. F.; Moraes, A. C. M.; Kubota, L. T.; Electrochemical Biosensors in Point-of-Care Devices: Recent Advances and Future Trends. *ChemElectroChem* **2017**, *4*, 4, 778. [[CrossRef](#)]
58. Dai, Y.; Liu, C. C.; Recent Advances on Electrochemical Biosensing Strategies toward Universal Point-of-Care Systems. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 12355. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
59. Citartan, M.; Tan, T. H.; Recent developments of aptasensors expedient for point-of-care (POC) Diagnostics. *Talanta* **2019**, *199*, 556. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
60. Biswas, G. C.; Choudhury, S.; Rabbani, M. M.; Das, J.; A Review on Potential Electrochemical Point-of-Care Tests Targeting Pandemic Infectious Disease Detection: COVID-19 as a Reference. *Chemosensors* **2022**, *10*, 7. [[CrossRef](#)]
61. Datta, S.; Christena, L. R.; Rajaram, Y. R. S.; Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials. *3 Biotech* **2013**, *3*, 1. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
62. Milton, R. D.; Wang, T.; Knoche, K. L.; Minter, S. D.; Tailoring biointerfaces for electrocatalysis. *Langmuir* **2016**, *32*, 2291. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
63. Ibadullaeva, S. Z.; Appazov, N. O.; Tarahovsky, Y. S.; Zamyatina, E. A.; Fomkina, M. G.; Kim, Y. A.; Amperometric multi-enzyme biosensors: development and application, a short review. *Biophysics* **2019**, *64*, 696. [[CrossRef](#)]
64. Gulaboski, R.; Janeva, M.; Maksimova, V.; New aspects of proteinfilm voltammetry of redox enzymes coupled to follow-up reversible chemical reaction in square-wave voltammetry. *Electroanalysis* **2019**, *31*, 946. [[CrossRef](#)]
65. Kasturi, S.; Torati, S. R.; Eom, Y.; Kim, C.; Microvalve-controlled miniaturized electrochemical lab-on-a-chip based biosensor for the detection of α -amyloid biomarker. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2021**, *97*, 349. [[CrossRef](#)]
66. Luka, G. S.; Najjaran, H.; Hoorfar, M.; On-chip-based electrochemical biosensor for the sensitive and label-free detection of *Cryptosporidium*. *Scientific Reports* **2022**, *12*, 6957. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
67. Tarim, E. A.; Karakuzu, B.; Oksuz, C.; Sarigil, O.; Kizilkaya, M.; Al-Ruweidi, M. K. A. A.; Yalcin, H. C.; Ozcivici, E.; Tekin, H. C.; Microfluidic-based virus detection methods for respiratory diseases. *Emergent Materials* **2021**, *4*, 143. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
68. Daniels, J.; Wadekar, S.; DeCubellis, K.; Jackson, G. W.; Chiu, A. S.; Pagneux, Q.; Saada, H.; Engelmann, I.; Ogiez, J.; Loze-Warot, D.; Boukherroub, R.; Szunerits S.; A mask-based diagnostic platform for point-of-care screening of Covid-19. *Biosensors and Bioelectronics* **2021**, *192*, 113486. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
69. Zamzami, M. A.; Rabbani, G.; Ahmad, A.; Basalah, A. A.; Al-Sabban, W. H.; Nate Ahn, S.; Choudhry, H.; Carbon nanotube field-effect transistor (CNT-FET)-based biosensor for rapid detection of SARS-CoV-2 (COVID-19) surface spike protein S1. *Bioelectrochemistry* **2022**, *143*, 107982. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
70. Raziq, A.; Kidakova, A.; Boroznjak, R.; Reut, J.; Öpik, A.; Syritski, V.; Development of a portable MIP-based electrochemical sensor for detection of SARS-CoV-2 antigen. *Biosensors and Bioelectronics* **2021**, *178*, 113029. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
71. Peng, R.; Pan, Y.; Li, Z.; Qin, Z.; Rini, J. M.; Liu, X.; SPEEDS: A portable serological testing platform for rapid electrochemical detection of SARS-CoV-2 antibodies. *Biosensors and Bioelectronics* **2022**, *197*, 113762. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
72. Azahar, A. M.; Hu, C.; Jahan, S.; Yuan, B.; Saleh, M. S.; Ju, E.; Gao, S. J.; Panat, R.; Sensing of COVID-19 Antibodies in

- Seconds via Aerosol Jet Nanoprinted Reduced-Graphene-Oxide-Coated 3D Electrodes. *Advanced Materials* **2021**, *33*, 2006647. [CrossRef][PubMed]
73. Kang, H.; Cho, S. Y.; Ryu, J.; Choi, J.; Ahn, H.; Joo, H.; Jung, H. T.; Multiarray Nanopattern Electronic Nose (*E-Nose*) by High-Resolution Top-Down Nanolithography. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30*, 2002486. [CrossRef]
74. Tenero, L.; Sandri, M.; Piazza, M.; Paiola, G.; Zaffanello, M.; Piacentini, G.; Electronic nose in discrimination of children with uncontrolled asthma. *Journal of Breath Research* **2020**, *14*, 046003. [CrossRef][PubMed]
75. Saidi, T.; Zaim, O.; Moufid, M.; Bari, N. E.; Ionescu, R.; Bouchikhi, B.; Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography–mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects. *Sensors and Actuators, B: Chemical* **2018**, *257*, 178. [CrossRef]
76. Adiguzel, Y.; Kulah, H.; Breath sensors for lung cancer diagnosis. *Biosensors and Bioelectronics* **2015**, *65*, 121. [CrossRef][PubMed]
77. Yan, J.; Guo, X.; Duan, S.; Jia, P.; Wang, L.; Peng, C.; Zhang, S.; Electronic Nose Feature Extraction Methods: A Review. *Sensors* **2015**, *15*, 27804. [CrossRef][PubMed]
78. Moon, H. G.; Jung, Y.; Han, S. D.; Shim, Y. S.; Shin, B.; Lee, T.; Kim, J. S.; Lee, S.; Jun, S. C.; Park, H. H.; Kim, C.; Kang, C. Y.; Chemiresistive Electronic Nose toward Detection of Biomarkers in Exhaled Breath. *ACS Applied Materials Interfaces* **2016**, *8*, 20969. [CrossRef][PubMed]
79. Peters, Y.; Schrauwen, R. W. M.; Tan, A. C.; Bogers, S. K.; Jong, B.; Siersema, P. D.; Detection of Barrett's oesophagus through exhaled breath using an electronic nose device. *Gut* **2020**, *69*, 1169. [CrossRef][PubMed]
80. Nazir, N. U. A.; Abbas, S. R.; Identification of phenol 2,2-methylene bis, 6 [1,1-D] as breath biomarker of hepatocellular carcinoma (HCC) patients and its electrochemical sensing: *E-nose* biosensor for HCC. *Analytica Chimica Acta* **2023**, *1242*, 340752. [CrossRef][PubMed]
81. Cavaleiro Rufo, J.; Paciência, I.; Mendes, F.C.; Farraia, M.; Rodolfo, A.; Silva, D.; de Oliveira Fernandes, E.; Delgado, L.; Moreira, A. Exhaled breath condensate volatolome allows sensitive diagnosis of persistent asthma. *Allergy* **2018**, *74*, 527. [CrossRef][PubMed]
82. Hattesoil, A.D.M.; Jörres, R.A.; Dressel, H.; Schmid, S.; Vogelmeier, C.; Greulich, T.; Noeske, S.; Bals, R.; Koczulla, A.R. Discrimination between COPD patients with and without alpha 1-antitrypsin deficiency using an electronic nose. *Respirology* **2011**, *16*, 1258. [CrossRef][PubMed]
83. Paff, T.; van der Schee, M.P.; Daniels, J.M.A.; Pals, G.; Postmus, P.E.; Sterk, P.J.; Haarman, E.G. Exhaled molecular profiles in the assessment of cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Journal of Cystic Fibrosis* **2013**, *12*, 454. [CrossRef][PubMed]
84. Dragonieri, S.; Van Der Schee, M. P.; Massaro, T.; Schiavulli, N.; Brinkman, P.; Pinca, A.; Carratú, P.; Spanevello, A.; Resta, O.; Musti, M.; *et al.* An electronic nose distinguishes exhaled breath of patients with Malignant Pleural Mesothelioma from controls. *Lung Cancer* **2012**, *75*, 326. [CrossRef][PubMed]
85. Coronel Teixeira, R.; Rodríguez, M.; Jiménez de Romero, N.; Bruins, M.; Gómez, R.; Yntema, J.B.; Chaparro Abente, G.; Gerritsen, J.W.; Wiegerinck, W.; Pérez Bejerano, D.; *et al.* The potential of a portable, point-of-care electronic nose to diagnose tuberculosis. *Journal of Infection* **2017**, *75*, 441. [CrossRef][PubMed]
86. Chan, M. J.; Li, Y. J.; Wu, C. C.; Lee, Y. C.; Zan, H. W.; Meng, H. F.; Hsieh, M. H.; Lai, C. S.; Tian, Y. C.; Breath ammonia is a useful biomarker predicting kidney function in chronic kidney disease patients. *Biomedicine* **2020**, *8*, 1. [CrossRef][PubMed]
87. Wouters, O. J.; O'Donoghue, D. J.; Ritchie, J.; Kanavos, P. G.; Narva, A. S.; Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nature Reviews Nephrology* **2015**, *11*, 491. [CrossRef][PubMed]
88. Nickolas, T.L.; Frisch, G. D.; Opatowsky, A. R.; Arons, R.; Radhakrishnan, J.; Awareness of kidney disease in the US population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *American Journal Kidney Diseases* **2005**, *44*, 185. [CrossRef][PubMed]
89. Obermeier, J.; Trefz, P.; Happ, J.; Schubert, J. K.; Staude, H.; Fischer, D. C.; Mieksch, W.; Exhaled volatile substances mirror clinical conditions in pediatric chronic kidney disease. *PLOS One* **2017**, *12*, e0178745. [CrossRef][PubMed]
90. Banga, I.; Paul, A.; Muthukumar, S.; Prasad, S.; ZENose (ZIF-Based Electrochemical Nose) Platform for Noninvasive Ammonia Detection. *ACS Applied Materials and Interfaces* **2021**, *13*, 16155. [CrossRef][PubMed]
91. IARC - International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 07 outubro 2022
92. Taniselass, S.; Arshad, M. K. M.; Gopinath, S. C. B.; Graphene-based electrochemical biosensors for monitoring noncommunicable disease biomarkers. *Biosensors and Bioelectronics* **2019**, *130*, 276. [CrossRef][PubMed]
93. Kim, D. I.; Choi, S. J.; Kim, S. J.; Jang, J. S.; Exhaled Breath Sensors. *Smart Sensors for Health and Environment Monitoring* **2015**, *19*. [CrossRef]
94. Morales, M.; Munné-Bosch, S.; Malondialdehyde: Facts and Artifacts. *Plant Physiology* **2019**, *180*, 1246. [CrossRef][PubMed]
95. Jafari, M.; Solhi, E.; Tagi, S.; Hasanzadeh, M.; Jouyban-Gharamaleki, V.; Jouyban, A.; Shadjou, N.; Non-invasive quantification of malondialdehyde biomarker in human exhaled breath condensate using self-assembled organic-inorganic nanohybrid: A new platform for early diagnosis of lung disease. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2019**, *164*, 249. [CrossRef][PubMed]
96. Machado, R. F.; Laskowski, D.; Deffenderfer, O.; Burch, T.; Zheng, S.; Mazzone, P. J.; Mekhail, T.; Jennings, C.; Stoller, J. K.; Pyle, J.; Duncan, J.; Dweik, R. A.; Erzurum, S. C.; Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* **2005**, *171*, 1286. [CrossRef][PubMed]
97. Dragonieri, S.; Annema, J. T.; Schot, R.; Schee, M. P. C.; Spanevello, A.; Carratú, P.; Resta, O.; Rabe, K. F.; Sterk, P. J.;

- An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer* **2009**, *64*, 166. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
98. McWilliams, A.; Beigi, P.; Srinidhi, A.; Lam, S.; MacAulay, C. E.; Sex and Smoking Status Effects on the Early Detection of Early Lung Cancer in High-Risk Smokers Using an Electronic Nose. *Transactions on Biomedical Engineering* **2015**, *62*, 2044. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
99. Behera, B.; Joshi, R.; Vishnu, G. K. A.; Bhalerao, S.; Pandya, H.; Electronic nose: A non-invasive technology for breath analysis of diabetes and lung cancer patients. *Journal of Breath Research* **2019**, *13*, 2. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
100. Khatoun, Z.; Fouad, H.; Alothman, O. Y.; Hashem, M.; Ansari, Z. A.; Ansari, S. A.; Doped SnO₂ nanomaterials for e-nose based electrochemical sensing of biomarkers of lung cancer. *ACS Omega* **2020**, *5*, 27645. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
101. Nurmatov, U. B.; Tagiyeva, N.; Semple, S.; Devereux, G.; Sheikh, A.; Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. *European Respiratory Review* **2015**, *24*, 92. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
102. Gholizadeh, A.; Voiry, D.; Weisel, C.; Gow, A.; Laumbach, R.; Kipen, H.; Chhowalla, M.; Javanmard, M.; Toward point-of-care management of chronic respiratory conditions: Electrochemical sensing of nitrite content in exhaled breath condensate using reduced graphene oxide. *Microsystems and Nanoengineering* **2017**, *3*. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
103. Ferrante, G.; Cogo, A. L.; Sandri, M.; Piazza, M.; Costella, S.; Appodia, M.; Aralla, R.; Tenero, L.; Zaffanello, M.; Piacentini, G.; Association between individual sensor behavior of an electronic nose and airways inflammation in children with asthma: a pilot study at alpine altitude climate. *Pediatric Pulmonology* **2024**, *59*, 1339. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
104. Tsai, Y. G.; Shie, R. H.; Huang, C. H.; Chen, C. D.; Lin, W. C.; Yang, H. Y.; Use of the electronic nose to screen for small airway dysfunction in schoolchildren. *Sensors & Actuators: B. Chemical* **2021**, *345*, 130395. [[CrossRef](#)]
105. Diouf, A.; el Bari, N.; Bouchikhi, B.; A novel electrochemical sensor based on ion imprinted polymer and gold nanomaterials for nitrite ion analysis in exhaled breath condensate. *Talanta* **2020**, *209*. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]