

## **Avaliação de Doentes com Insuficiência Renal Crónica**

**Mónica Patrícia Moreira Ferreira Gonçalves**

Relatório Final do Trabalho de Projeto apresentado à

**Escola Superior de Tecnologia e Gestão**

**Instituto Politécnico de Bragança**

para obtenção do Grau de Mestre em

**Tecnologia Biomédica**

**Outubro de 2016**



## **Avaliação de Doentes com Insuficiência Renal Crónica**

**Mónica Patrícia Moreira Ferreira Gonçalves**

Relatório Final do Trabalho de Projeto apresentado à

**Escola Superior de Tecnologia e Gestão**

**Instituto Politécnico de Bragança**

para obtenção do Grau de Mestre em

**Tecnologia Biomédica**

Este trabalho foi efetuado sob orientação de:

**Prof. Dr. Joaquim Gabriel Magalhães Mendes (FEUP)**

**Prof. Dr. Jorge Serafim Sobrado Marinho (IPO)**

**Prof. Dr. Maria Olga Sá Ferreira (IPB)**

Este trabalho foi realizado nas instituições:



Esta dissertação inclui as críticas sugeridas pelo arguente.

**Outubro de 2016**



*“Toda a conquista começa com a decisão de tentar “*

Gail Devers



## **Agradecimentos**

A realização deste projeto não seria possível sem o contributo de algumas pessoas, a quem gostaria de expressar a minha gratidão pela compreensão e apoio que me demonstraram ao longo deste percurso.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Joaquim Gabriel, ao Professor Doutor Jorge Marinho e à Professora Olga Sá Ferreira pelo apoio, disponibilidade, orientação, dedicação e simpatia que demonstram durante o decorrer deste trabalho.

À Professora Doutora Gabriela Ventura, pela disponibilidade simpatia e contribuição neste projeto.

A todos os pacientes que participaram no projeto, pela colaboração, interesse e simpatia. Ao departamento de nefrologia do IPO pela disponibilidade para me receber, pela ajuda na realização do projeto e pela simpatia com que fui tratada.

Agradeço também aos meus amigos e colegas nomeadamente à Paula Alves, Ana Marafona, Flávia Pires, Margarida Cachada, Joana Ribeiro, Carlos Rocha, João Bahute, Miguel Ribeiro, Hélder Silva, Anabela Pinto, João Pinto, Ângela Viera e à Vanessa Ventura pelos momentos de alegria partilhados, pela amizade e companheirismo, ao longo de todo o percurso académico.

Não posso deixar de destacar e expressar a minha sincera gratidão à minha amiga Tânia Dias, tudo o apoio, pela confiança, pela companhia e por todos os bons e maus momentos que passamos juntas.

Deixo também o meu agradecimento à Rita Marques, Joana Diz, Jorge Almeida, Jorge Sousa, em especial à Ana Leitão, ao Rui Correia e ao António Silva pela hospitalidade, paciência, apoio contribuição e amizade.

Por último, agradeço à minha família, em especial aos meus pais e avós pelo carinho, apoio, amor, paciência, dedicação e sacrifício concedido para a realização deste sonho e às minhas irmãs pela paciência e alegria que me transmitiram.



## Resumo

A análise da composição química do ar exalado reveste-se de enorme importância para a deteção de compostos voláteis que podem desempenhar um papel como biomarcadores de diversas patologias.

Em particular, a monitorização da concentração de amoníaco no ar exalado fornece um diagnóstico rápido, não-invasivo para pacientes em diversas condições médicas, em particular, com distúrbios renais.

A presente dissertação tem assim como objetivo desenvolver um método de leitura da concentração de amoníaco no ar exalado em doentes com insuficiência renal crónica, sujeitos a hemodiálise.

Este método constituiu na adaptação de um monitor de controlo ambiental, *Ammonia Meter*, tendo-se ainda recorrido a outra técnica já utilizada em trabalhos anteriores - análise colorimétrica - para a validação dos resultados. Nesta dissertação as leituras foram ainda comparadas com um método analítico de espectrofotometria de UV/Visível.

Depois de validados a técnica e o equipamento, procedeu-se a testes clínicos e análise do ar exalado em doentes com insuficiência renal crónica em tratamento de hemodiálise do IPO do Porto. Mediu-se antes e após o tratamento, tendo-se concluído que apesar das concentrações variarem algumas centenas de ppb (partes por bilião) havia uma diferença suficiente para poder ser medida pelos equipamentos usados. Isto abre caminho ao desenvolvimento de um método que possa vir a ser usado em casa, ou no hospital para avaliação do tratamento de hemodiálise, ou para decidir sobre a sua necessidade.

**Palavras Chave:** Biomarcadores; amoníaco; diagnóstico; hemodiálise;



## Abstract

The analysis of the chemical composition of the exhaled air is of great importance for the detection of volatile compounds that may play a role as biomarkers of various pathologies.

In particular, monitoring the ammonia concentration in the exhaled air provides a rapid, non-invasive diagnosis for patients in various medical conditions, in particular, with renal disorders.

The aim of the present dissertation is to develop a method of reading the concentration of ammonia in the exhaled air in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis.

This method was based on the adaptation of an environmental monitor, Ammonia Meter, and another technique already used in previous work - colorimetric analysis – was also applied for the validation of the results. In this dissertation the readings were further compared with an analytical method of UV / Visible spectrophotometry.

After validation of the technique and the equipment, clinical tests and exhaled air analysis were performed in patients with chronic renal failure on hemodialysis treatment of Oporto IPO. Measurements were carried out before and after treatment, and it was found that although concentrations varied by several hundred ppb (parts per billion) there was a sufficient difference to be measured by the used equipment.

This opens the way to the development of a method that can be used at home, or at the hospital for evaluation of hemodialysis treatment, or to decide on its need.

**Keywords:** Biomarkers; ammonia; diagnosis; hemodialysis;



# Índice

<b>Capítulo 1 - Introdução</b> .....	1
1.1 Enquadramento do projeto.....	1
1.2 Motivação .....	2
1.3 Objetivos.....	3
1.4 Estrutura da tese .....	3
<b>Capítulo 2 - Revisão bibliográfica</b> .....	5
2.1 Composição química do ar exalado .....	5
2.2 Biomarcadores .....	7
2.2.1 Utilização de amoníaco (NH <sub>3</sub> ) como biomarcador .....	9
2.3 Insuficiência renal crónica.....	11
2.4 Métodos de deteção de amoníaco citados na literatura .....	13
2.5 Produtos em comercialização .....	18
<b>Capítulo 3 - Materiais e métodos</b> .....	23
3.1 <i>Ammonia Meter</i> .....	24
3.2 Análise colorimétrica.....	26
3.3 Sugestão de substituição e reutilização dos sacos de <i>Tedlar</i> .....	27
<b>Capítulo 4 - Estudo clínico</b> .....	29
4.1 Grupo de estudo .....	29
4.2 Procedimento .....	29
<b>Capítulo 5 - Resultados e discussão</b> .....	33
5.1 Resultados.....	33
5.1.1 Análise da concentração de amoníaco por colorimetria .....	33
5.1.2 Análise da concentração de amoníaco através do monitor <i>Ammonia Meter</i> .....	34
5.1.3 Dados sanguíneos .....	35
5.1.4 Monitorização da concentração de amoníaco na sala de tratamento.....	36
5.1.5 Análise da concentração de amoníaco por espectrofotometria de UV/Visível .....	36
5.2 Discussão de resultados .....	37
<b>Capítulo 6 - Conclusões e trabalho futuro</b> .....	41
<b>Referências</b> .....	43
<b>Anexos</b> .....	49



## Lista de figuras

Figura 1. Equipamento Ammonia Meter .....	24
Figura 2. Sacos de tedlar .....	24
Figura 3. Tubo conector (1).....	25
Figura 4. Tubo vedante (2).....	25
Figura 5. Sistema final com a adaptação do equipamento <i>Ammonia Meter</i> . .....	26
Figura 6. Materiais constituintes o dispositivo para análise colorimétrica .....	26
Figura 7. Adaptador ligado a balão comum .....	27
Figura 8. Impressora 3D e respetivo adaptador.....	27
Figura 9. Seringa estéril de 100 mL.....	28
Figura 10. (A) <i>Ammonia meter</i> (B) Doente a exalar para o saco de tedlar (C) Saco de tedlar identificado	30
Figura 11. (A) Bomba de vácuo (B) Montagem que possibilita a determinação de NH <sub>3</sub> (C) Tubos colorimétricos com variação de cor .....	31
Figura 12. Monitor a analisar o ar exalado.....	32
Figura 13. Concentração de amoníaco nos casos considerados válidos .....	37
Figura 14. Concentração de amoníaco nos casos considerados válidos .....	39



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Concentração de gases na respiração humana. (modificada de [3]).....	6
Tabela 2. Biomarcadores e a sua origem no organismo humano [25].....	7
Tabela 3. Classificação da insuficiência renal crónica segundo a taxa de filtração glomerular. ....	12
Tabela 4. Técnicas analíticas capazes de medir amoníaco na respiração humana .....	14
Tabela 5. Sensores e monitores comerciais portáteis capazes de detetar ou quantificar amónio.....	19
Tabela 6. Equipamentos comerciais de aplicação médica capazes de medir substâncias no ar exalado....	20
Tabela 7. Resultados das concentrações de amoníaco obtidos através da análise colorimétrica .....	33
Tabela 8. Resultados das concentrações de amoníaco obtidos através do equipamento <i>Ammonia Meter</i> .	34
Tabela 9. Concentração de ureia no sangue e parâmetro padrão.....	35
Tabela 10. Concentração de amoníaco através do método analítico espectrofotométrico e do monitor <i>Ammonia Meter</i> .....	37



## Lista de abreviaturas

ppm	Partes por milhão
ppb	Partes por bilião
ppt	Partes por trilião
mL/min	Mililitros por minuto
TFG	Taxa de filtração glomerular
URR	Taxa de redução de ureia
PTR-MS	Espectrometria de massa por reação de transferência de elétrons
GC-IMS	Cromatografia gasosa com espectrometria de mobilidade iônica
SIFT-MS	Espectrometria de massa associada a um tubo de deriva de seleção de íões
PAS	Espectroscopia fotoacústica
QCM	<i>Quartz crystal microbalance</i>
TDLAS	Espectroscopia de absorção de laser por díodo ajustável
OFC-CEAS	<i>Optical frequency comb-cavit enhanced absorption spectroscopy</i>
LIF	Fluorescência laser induzida
BUN	Níveis de nitrogénio ureico no sangue



# **Capítulo 1 - Introdução**

O capítulo inicial desta dissertação tem como propósito apresentar o tema do trabalho desenvolvido nas suas linhas gerais – Dispositivo para avaliação de doentes com insuficiência renal crónica – apresentando o enquadramento do projeto, as motivações que levaram ao seu desenvolvimento e os seus objetivos propostos.

Esta dissertação surge na sequência de duas teses de doutoramento desenvolvidas na Universidade de Santiago de Compostela que provaram a relação entre a amónia no ar exalado e a urease no sangue em doentes renais crónicos terminais em terapia de reposição, nomeadamente hemodiálise.

A presente dissertação foi desenvolvida na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP) e no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO) contando ainda com a cooperação do Instituto Politécnico de Bragança (IPB-ESTIG) e do Instituto de Ciências e Inovação em Engenharia Mecânica e Engenharia Industrial (INEGI).

## **1.1 Enquadramento do projeto**

A análise da composição química do ar exalado por pacientes tem sido reconhecida como um método promissor para o diagnóstico de várias doenças, uma vez que a amostra de ar exalado reflete a concentração de diversas substâncias no nosso organismo.

Este conceito tem vindo a ser reconhecido como uma área de grande importância na medicina moderna, uma vez que sugere a possibilidade de um diagnóstico por métodos não invasivos através de uma amostra de fácil obtenção.

A insuficiência renal tem vindo a ser associada a concentrações elevadas de amoníaco no ar exalado e é com base neste facto que se desenvolveu o trabalho proposto nesta dissertação.

A demografia associada a esta doença é de grande amplitude em todo o mundo, existindo uma ampla variação na média de idades dos doentes que sofrem desta doença. Convencionalmente, a deteção da doença é feita com recurso a exames para determinação de proteína na urina ou do nível de creatinina no sangue para posterior cálculo da TFG – taxa de filtração glomerular [1].

A possibilidade de um diagnóstico recorrendo a uma análise do ar exalado simplificaria o processo de deteção e monitorização desta doença e geraria um menor desconforto para o paciente.

Esta dissertação tem como principal objetivo desenvolver um método que permita a análise de amoníaco no ar exalado por doentes com insuficiência renal crónica, de forma a permitir uma avaliação rápida, prática e eficiente do processo de hemodiálise.

## **1.2 Motivação**

A hemodiálise é um tratamento prolongado que requer idas semanais, a uma unidade de tratamento. Aqui os doentes devem permanecer em média quatro horas para efetuar a filtragem do sangue e a eliminação das toxinas. Contudo, não existe ainda um método eficaz para avaliar as reais necessidades de um paciente, nem a eficácia do tratamento. Assim, esta dissertação pretende contribuir para o desenvolvimento de um método não invasivo que permita a monitorização da resposta ao tratamento, gerando ainda a possibilidade de uma deteção mais precoce da doença.

### 1.3 Objetivos

O objetivo principal da presente dissertação é desenvolver um método que permita a análise de amoníaco no ar exalado por doentes com insuficiência renal crónica, de forma a permitir uma avaliação rápida, prática e eficiente no processo de hemodiálise.

Assim, numa primeira fase, será feita a recolha de informação sobre equipamentos e técnicas disponíveis para a medição de amoníaco em amostras gasosas. Depois, será selecionado e adquirido um equipamento que melhor se adapte à medição do teor de amoníaco no ar exalado.

### 1.4 Estrutura da tese

Tendo em conta o objetivo da presente dissertação e pretendendo facilitar a sua compreensão, esta foi dividida em seis capítulos, conforme descrito seguidamente.

No capítulo 1 é feita a introdução ao tema da presente dissertação, revelando o seu enquadramento, as motivações que levaram ao seu desenvolvimento bem como os objetivos a cumprir.

No capítulo 2 é apresentada uma revisão bibliográfica sobre a composição química do ar exalado e os biomarcadores nele existentes, salientando o amoníaco. É efetuada ainda uma introdução teórica sobre a insuficiência renal crónica e uma revisão dos métodos de deteção de amoníaco bem como um levantamento dos equipamentos comercializados atualmente.

No capítulo 3 intitulado como materiais e métodos experimentais são referidos os métodos experimentais escolhidos para medição do teor de amoníaco, o sistema *Ammonia Meter* e a análise colorimétrica, bem como os fundamentos desta escolha. Sendo ainda apresentada uma sugestão de substituição e reutilização dos sacos de *tedlar*.

O capítulo 4 relata o estudo clínico efetuado para análise de amoníaco no ar exalado nos doentes renais sendo apresentados no capítulo 5 os resultados obtidos e respetiva discussão.

Por último, no capítulo 6, são apresentadas as principais conclusões a retirar da elaboração da presente dissertação e são referidos alguns desenvolvimentos que podem ser explorados em trabalho futuro.

## **Capítulo 2 - Revisão bibliográfica**

### **2.1 Composição química do ar exalado**

No decorrer dos últimos anos, a investigação da concentração de gases no ar exalado tem atraído uma considerável atenção de estudos científicos e clínicos, tornando-se cada vez mais significativa devido às suas potenciais aplicações médicas. A deteção de vários gases e a medição da sua concentração é também importante noutras atividades, tais como na monitorização de processos industriais e na investigação do seu impacto ambiental [2].

A possibilidade de estabelecer um diagnóstico por métodos não invasivos tem vindo a ser uma área de grande importância na medicina moderna, uma vez que, informações sobre processos fisiológicos que ocorrem no interior do organismo podem ser obtidas sem esforço ou risco para os pacientes.

O objeto de estudo desta dissertação centra-se na deteção e quantificação da concentração de biomarcadores no ar exalado para a prática de diagnóstico médico não invasivo.

A análise do hálito há muito que tem sido reconhecida como um método promissor para o diagnóstico de várias doenças, uma vez que a amostra de ar exalado reflete a concentração de diversas substâncias no nosso organismo, como por exemplo amoníaco. A possibilidade de um diagnóstico através de uma análise que não seja invasiva, torna este método mais apelativo em relação a outros métodos de diagnóstico existentes como a análise de sangue [3].

O ar exalado é uma matriz complexa com milhões de moléculas, possuindo vestígios de cerca de 2000 compostos [2]. Em média, o ar exalado contém 78,6% de azoto, 16,0% de oxigénio, 4,5% de dióxido de carbono e 0,9% de gases inertes e compostos orgânicos voláteis [4]. As concentrações individuais dos gases referentes à percentagem de gases inertes e

compostos orgânicos voláteis podem variar entre partes por milhão (ppm) e partes por trilião (ppt), sendo maioritariamente citadas em partes por bilião (ppb) como ilustra a tabela 1, onde estão referenciados os valores encontrados na literatura para alguns desses gases.

**Tabela 1.** Concentração de gases na respiração humana. (modificada de [3]).

Gás	Observações	Intervalo de concentração (ppb)	Referência
<b>Acetaldeído</b>		2-5	[5]
		6-33	[6]
<b>Acetona</b>		1,2-1880	[7]
		64-1204	[8]
		72-891	[9]
		200-1800	[10]
		293 870	[5]
		490-830	[3]
		1000-1660	[11]
	Diabetes	220-1024	[9]
	Diabetes	200-2000	[6]
	Diabetes	1250-2400	[10]
	Diabetes	1110-3110	[3]
Diabetes	2771-2981	[11]	
Obesidade	55-584,1	[8]	
<b>Amoníaco</b>		50-2000	[12]
		559-639	[13]
		425-1800	[14]
		223-2091	[9]
		422-2389	[5]
		200-2000	[6]
	Homens	380-1000	[15]
	Mulheres	220-700	[15]
	Pré-diálise	1500-2000	[16]
	Pré-diálise	562-1366*	[17]
	Pré-diálise	613-1215*	[17]
	Pós- diálise	200-300	[16]
	Pós- diálise	27-308*	[17]
Pós- diálise	32-373*	[17]	
<b>Dióxido de carbono</b>		40.000.000	[18]
		38.000.000	[6]
		30.000.000	[19]
<b>Etanol</b>		13-1000	[7]
		27-153	[5]
		100-3358	[6]
<b>Cianeto de hidrogénio</b>		10	[6]
		0-62	[9]
<b>Isopreno</b>		12-580	[7]
		55-121	[5]
		41-285	[8]
		106	[6]
	Obesidade	20-294	[8]
<b>Metanol</b>		160-2000	[7]
		461	[20]
		461	[6]

<b>Óxido nítrico</b>	6,7	[21]
	31	[22]
	20	[6]
<b>Propanol</b>	0-135	[20]
<b>Formaldeído</b>	300-600	[23]
	Cancro da mama 1200	[23]

\*recorrer a metodos para a obtenção da concentração distintos

Os compostos orgânicos voláteis podem ter origens distintas: endógenas e exógenas. Os compostos exógenos são inalados do ambiente e não contêm valor para o diagnóstico médico. Os endógenos são provenientes de processos metabólicos do organismo humano. Estes compostos são transportados pelo sangue e através das trocas alveolares são expelidos pelo ar exalado [2]. As alterações das concentrações dos compostos endógenos, muitas vezes estão associadas a adulterações no estado de saúde, pois o excesso de alguns destes compostos no ar expelido é consequência de algumas patologias [2].

## 2.2 Biomarcadores

A análise da concentração de certos compostos tem vindo a ser alvo de grande estudo uma vez que as alterações das concentrações dos mesmos podem estar correlacionadas com a deterioração no estado de saúde. Esses compostos, encontram-se citados em inúmeros artigos como biomarcadores.

Os biomarcadores podem definir-se em dois grupos: biomarcadores de exposição, que são utilizados para previsão do risco de ocorrência de determinada patologia, e biomarcadores de doença, utilizados para diagnóstico e monitorização de patologias [24].

Na Tabela 2, encontram-se expressos diversos biomarcadores já utilizados no âmbito desta aplicação e a correspondente origem no organismo humano.

**Tabela 2.** Biomarcadores e a sua origem no organismo humano [25].

<b>Composto</b>	<b>Concentração</b>	<b>Origem</b>
-----------------	---------------------	---------------

<b>Acetaldeído</b>	ppb	Metabolismo do etanol
<b>Acetona</b>	ppm	Descarboxilação do acetoacetato e do isopropanol
Amoníaco	ppb	Metabolismo de proteínas
<b>Dióxido de carbono</b>	%	Produto da respiração, <i>heliobacter pylori</i>
<b>Dissulfeto de carbono</b>	ppb	Bactérias do intestino
<b>Monóxido de carbono</b>	Ppm	Produção catalisada por hemo oxigenase
<b>Sulfeto de carbonila</b>	Ppb	Insuficiência hepática, bactérias do intestino
<b>Etano</b>	Ppb	Produto da peroxidação lipídica
<b>Etanol</b>	Ppb	
<b>Etileno</b>	Ppb	Produto da peroxidação lipídica
<b>Formaldeído</b>	Ppm	
<b>Hidrocarbonetos</b>	Ppb	Peroxidação de lipídios/metabolismo
<b>Hidrogénio</b>	Ppm	Bactérias do intestino
<b>Isopreno</b>	Ppb	Biossíntese de colesterol
<b>Metano</b>	Ppm	Bactérias do intestino
<b>Metanotiol</b>	Ppb	Metabolismo da metionina
<b>Metanol</b>	Ppb	Metabolismo de fruta
<b>Metilamina</b>	Ppb	Metabolismo proteico
<b>Óxido nítrico</b>	Ppb	Produção catalisada por óxido nítrico
<b>Pentano</b>	Ppb	Peroxidação lipídica

A acetona é um exemplo muito interessante de um biomarcador para a monitorização da glicose no sangue em pacientes com a doença de diabetes *mellitus*, uma vez que a concentração deste composto no ar exalado pode ser um reflexo da concentração da glicose no sangue [25].

Outro composto interessante é o monóxido de carbono que é considerado um marcador do stress oxidativo e icterícia neonatal. O aumento da sua concentração, tem vindo também a ser presenciado em doentes asmáticos e em doenças inflamatórias das vias respiratórias [26].

A elevada concentração de sulfureto de carbonilo no ar exalado é associada a doenças hepáticas e ao síndrome de rejeição aguda de recetores de transplante de pulmão [27].

Relativamente à concentração de etanol, este pode indicar o dano oxidativo no organismo, ou seja, poderá apontar para patologias como asma e doença pulmonar obstrutiva crónica, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal e deficit em vitamina E em crianças [28, 29].

O metano encontra-se associado a problemas intestinais, tais como, a intolerância à lactose e frutose [30]. Estudos apontam o pentano presente no ar exalado como sendo um biomarcador de esquizofrenia. No entanto, a análise da concentração deste biomarcador em simultâneo com a concentração de etileno, poderá indicar doenças como peroxidação lipídica e cancro [2].

Várias doenças inflamatórias pulmonares estão associadas a valores altos de etanol e pentano, como por exemplo, asma [31, 32], doença pulmonar obstrutiva crónica [33], pneumonia [34], síndrome da angústia respiratória [35] e apneia obstrutiva do sono [32].

No ar exalado, o formaldeído pode ser usado como um marcador para a seleção do teste para o cancro de pulmão primário ou metastático ou cancro da mama.

A monitorização da concentração de amoníaco fornece um diagnóstico rápido e não-invasivo em diversas condições médicas, tais como infeções provocadas pela bactéria *Helicobacter pylori*, distúrbios renais e hepáticos [36, 37]. Pagonas *et al.* sugerem que o aumento da concentração de amoníaco, hidroxiacetona e 3-hidroxi-2-butanona se encontra relacionado com a severidade da disfunção renal. Outros compostos como 4-heptanal, 4-heptanona e 2-heptanona estão presentes quase exclusivamente nos pacientes em hemodiálise [38]. Outros estudos apontam ainda para a diminuição significativa da concentração de isopreno, benzeno, tiofeno, sulfureto de dimetilo, sulfureto de alilo, metilo, sulfureto de metilo e propilo em doentes renais em hemodiálise [39].

### **2.2.1 Utilização de amoníaco (NH<sub>3</sub>) como biomarcador**

Existem diferentes processos metabólicos para a geração e a eliminação do complexo  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  nos diversos órgãos, em particular nos rins e fígado, para garantir a homeostasia do organismo [40].

O amoníaco é convertido em ureia através no fígado, mantendo assim uma baixa concentração na circulação sanguínea. O amoníaco também pode ser incorporado em glutamato para formar glutamina, um importante combustível metabólico para alguns tecidos e uma fonte de grupos amina para formar purinas e pirimidinas [41]. No corpo humano, o amoníaco é principalmente produzido pelo metabolismo de proteínas, onde é convertido em ureia e excretado pela urina [15].

No entanto, em concentrações elevadas o amoníaco torna-se tóxico, resultando num estado designado de hiperamonemia [4]. Quando neste estado, o amoníaco penetra na barreira hematoencefálica podendo eventualmente causar a sua acumulação tanto nos espaços intracelulares, como extracelulares do cérebro, prejudicando todo o metabolismo cerebral [4].

As alterações da concentração de amoníaco no ar exalado indicam diferentes doenças e disfunções do metabolismo humano sendo este facto a base de vários estudos que sugerem o  $\text{NH}_3$  como biomarcador.

A medição dos níveis de amoníaco na respiração pode ser um método de diagnóstico rápido para doentes com alterações no ciclo da ureia, por exemplo, devido a doença renal ou úlceras causadas pela *Helicobacter pylori* (infecção bacteriana responsável pela formação de úlceras da parede gástrica, com eventual evolução para cancro do estômago) [36]. Sabe-se que os pacientes com *Helicobacter pylori* produzem elevados níveis de amoníaco no suco gástrico. A *Helicobacter pylori* é caracterizada pela produção abundante de urease. Esta enzima converte ureia em dois produtos: amoníaco e bicarbonato [42]. O amoníaco é absorvido através do lúmen gastrointestinal e é convertido pelo fígado em ureia e excretada pelos rins. No entanto, uma pequena quantidade é eliminada pelos pulmões [43].

Os níveis de amoníaco no sangue também são de interesse na medicina desportiva, pois durante a atividade física o corpo humano produz amoníaco. Existem estudos que sugerem que durante o exercício prolongado a captação e a acumulação de amoníaco no cérebro pode provocar fadiga, afetando o normal funcionamento dos neurotransmissores [44].

### **2.3 Insuficiência renal crónica**

O termo doença renal tem vindo a ser redefinido desde 1830, sendo nesta altura designado de doença de Brigh, doença associada a distúrbios do rim com albuminúria (albumina na urina) e alterações da química do sangue [45]. Atualmente, o termo “doença renal” é um termo geral para patologias heterogéneas que afetam a estrutura e função renal, independentemente da sua etiologia. Os rins tornam-se incapazes de proceder à eliminação de substâncias tóxicas produzidas pelo organismo e de manter outras funções, levando à perda progressiva da função renal. [46]

O rim tem múltiplas funções, como a excreção de produtos finais de diversos metabolismos, produção de hormonas, controlo do equilíbrio hidroeletrólítico, do metabolismo ácido – base, e da pressão arterial.

O termo insuficiência renal é atribuído quando o doente expressa uma perda da capacidade funcional dos nefrónios na fase final da doença renal, quando o doente apresente uma taxa de filtração glomerular inferior a 15 mL/min [47]. Este pode ainda ser classificado em agudo, subagudo e crónico, com base na aparência e na recuperação da lesão estrutural. Existem diversas formas de avaliar a função renal, mas do ponto de vista clínico, a função excretora é aquela que tem maior relação com os distúrbios clínicos [48].

A doença renal pode ser detetada com testes laboratoriais de rotina, e alguns tratamentos podem impedir o desenvolvimento e a progressão da doença, podendo assim reduzir as complicações de diminuição da taxa de filtração glomerular, o risco de doença cardiovascular e ao mesmo tempo melhorar a sobrevida e a qualidade de vida [1].

As técnicas atuais que confirmam o diagnóstico desta patologia baseiam-se na análise dos níveis de ureia no plasma, de creatinina na urina e fundamentalmente da taxa de filtração glomerular.

A avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) possibilita ao médico determinar o estado da insuficiência renal e desta forma eleger o tratamento mais adequado para o paciente [49].

As diretrizes de 2002 para a definição e classificação da insuficiência renal crónica representam uma importante mudança. Esta foi classificada de acordo com as fases da

gravidade da doença que são avaliadas a partir de: taxa de filtração glomerular (TFG), albuminúria e diagnóstico clínico, causa e patologia [46].

A medida global da função renal aceita como sendo a mais credível é a TFG. Esta subdivide a doença renal em cinco fases que se encontram descritas na Tabela 3 [1].

**Tabela 3.** Classificação da insuficiência renal crónica segundo a taxa de filtração glomerular.

Fase	DESCRIÇÃO	TFG
<i>I</i>	Dano renal com TFG normal	> 90 mL/min
<i>II</i>	Leve	60 - 89 mL/min
<i>III</i>	Moderada	30 - 59 mL/min
<i>IV</i>	Grave	15 - 29 mL/min
<i>V</i>	Insuficiência renal (diálise)	< 15 mL/min

Quando a função renal cai abaixo de 10%, é necessário começar a terapia de reposição para evitar complicações graves que podem causar a morte do doente. Existem 3 tipos de terapia de reposição: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal [50].

A hemodiálise é uma técnica na qual o sangue do doente é filtrado através de um filtro chamado dialisador. Dentro do dialisador, uma membrana porosa artificial separa o sangue do líquido (líquido de diálise), cuja composição química é semelhante aos líquidos normais do corpo. A pressão no compartimento do líquido de diálise é mais baixa do que a do compartimento do sangue, permitindo assim que o líquido, os produtos residuais e as substâncias tóxicas do sangue, se filtrem através da membrana que separa ambos os compartimentos. O tempo médio por sessão é de 4 horas, durante o qual passam através do filtro entre 60 a 80 litros de sangue, sendo cada sessão realizada geralmente três vezes por semana [50]. A eficácia deste método de reposição pode ser calculada através da Equação 1, determinando-se a taxa de redução de ureia (URR) que compara os níveis de nitrogénio ureico

no sangue (BUN) nos momentos pré e pós-diálise. Para uma hemodiálise eficaz, esta deverá apresentar uma URR de pelo menos 65% [16].

$$URR = \frac{[BUN]_{pré-dialise} - [BUN]_{pós-dialise}}{[BUN]_{pré-dialise}} \times 100\% \quad [1]$$

A diálise peritoneal é uma técnica que visa também purificar substâncias que se acumulam na corrente sanguínea dos doentes com insuficiência renal crónica, através de uma membrana semipermeável, o peritoneu. Esta técnica não apresenta contacto direto com o sangue. Existem vários tipos de diálise peritoneal, diálise peritoneal contínua ambulatoria, diálise peritoneal automática. Estes diferem fundamentalmente nos períodos de infusão de líquidos e nos tempos de troca de líquido no peritoneu [46].

O transplante de rim é a melhor terapia para a insuficiência renal crónica; no entanto, nem todos os doentes incluídos em programas de diálise podem recorrer a esta terapia devido aos riscos associados.

A doença renal crónica é uma ameaça mundial para a saúde pública, mas a verdadeira dimensão deste problema não é totalmente valorizada [50]. A associação portuguesa de Insuficientes Renais estima que em Portugal aproximadamente 1 em cada 10 adultos sofra de doença renal crónica, existindo cerca de 14 000 doentes na fase mais crítica da doença e que necessitam de hemodiálise ou de transplante renal [49].

## 2.4 Métodos de deteção de amoníaco citados na literatura

A análise da respiração pode controlar dinamicamente e em tempo real a deterioração de substâncias voláteis tóxicas no corpo, tal como o  $\text{NH}_3$ . Atualmente os testes respiratórios não são amplamente aplicados na prática clínica, devido às baixas concentrações de gases e à influência do meio envolvente.

O processo de quantificação de  $\text{NH}_3$  no ar exalado é de elevada complexidade, uma vez que este é difícil de isolar quando presente numa mistura gasosa. A interação do  $\text{NH}_3$  com a

superfície de muitos materiais, bem como a sua alta solubilidade em água, são também desafios encontrados na sua quantificação [51].

Técnicas como espectrometria de massa, ionização química, cromatografia, espectroscopia de laser e detecção química têm emergido como os principais métodos de quantificação de  $\text{NH}_3$  [2]. A sensibilidade e exatidão dos métodos existentes provaram ser adequados para a seletividade, detecção e identificação de espécies de baixo peso molecular no estado gasoso. Além disso, estas técnicas podem ser combinadas de forma a reforçar as capacidades de detecção.

Na Tabela 4 apresentam-se vários métodos encontrados na literatura que possibilitam a leitura de  $\text{NH}_3$  no ar exalado.

**Tabela 4.** Técnicas analíticas capazes de medir amoníaco na respiração humana.

MÉTODO	LIMITE DE DETEÇÃO DE $\text{NH}_3$	REFERÊNCIA
Espetrometria de massa por reação de transferência de elétrões (PTR-MS)	90 ppt	[51]
Ultrasensitive gaseous $\text{NH}_3$ sensor based on ionic liquid-mediated signal-on electrochemiluminescence	10 ppt	[52]
Cromatografia gasosa com espectrometria de mobilidade iónica (GC-IMS)	14 ppt	[53]
Espectrometria de massa associada a um tubo de deriva de seleção de iões (SIFT-MS)	10 ppb	[14]
Espectroscopia fotoacústica (PAS)	10 ppb	[54]
Liquid film conductivity sensor	18 ppb	[55]
Sensor de reconhecimento de padrões colorimétricos	30 ppb	[56]
Sensor baseado nas microbalanças de cristais de quartzo (QCM)	0,1 ppm	[54]
Espectroscopia de absorção de laser por díodo ajustável (TDLAS)	1 ppm	[57]

Análise colorimétrica	1 ppm	[1]
Optical frequency comb-cavity enhanced absorption spectroscopy (OFC-CEAS)	4,4 ppm	[58]
Fluorescência laser induzida (LIF)	1 ppm	[59]

A cromatografia gasosa é uma das técnicas convencionais mais comum para analisar compostos de rastreio na respiração humana. A técnica em questão baseia-se na separação dos diferentes compostos de acordo com o seu ponto de ebulição [60].

Várias técnicas de detecção podem ser empregadas em cromatografia gasosa para identificar compostos na respiração humana, tais como ionização de chama (FID), espectrometria de massa (MS) e espectrometria de mobilidade de iões (IMS) [40].

Ruzsanyi *et al.* descrevem a cromatografia gasosa com espectrometria de mobilidade iónica (GC-IMS) como sendo um método que possibilita uma análise da concentração de  $\text{NH}_3$  até 14 partes por trilião (ppt). A GC-IMS assenta na separação dos gases antes da quantificação ser realizada através da cromatografia gasosa [53]. Esta conjugação apresenta elevada sensibilidade tratando-se, no entanto, de um sistema lento, caro e imóvel [61]. A impossibilidade de uma medição em tempo real é outro inconveniente deste sistema [61].

A espectrometria de massa, por reação de transferência de eletrões (PTR-MS) e a espectrometria de massa associada a um tubo de deriva de seleção de iões (SIFT-MS) são outros dois métodos baseados na ionização química, capazes de detetarem  $\text{NH}_3$ .

O método PTR-MS permite leituras num intervalo de 90 a 270 ppt, pois recorre à utilização de um ião precursor que permite uma elevada precisão na deteção da molécula específica [51]. Mais detalhadamente, utiliza a ionização química gasosa, feita através de transferência protónica em que normalmente a fonte de protões é  $\text{H}_3\text{O}^+$  [51, 62]. Os iões, depois de criados, são injetados no tubo de deriva que é percorrido por um fluxo elevado de um gás inerte e sujeitos a um campo elétrico, ganhando velocidade até atingirem o espectrómetro de massa onde são analisados [62]. Este método permite monitorizar simultaneamente um grande número de compostos orgânicos voláteis em tempo real [63]. Na literatura, Williams *et al.* demonstraram que o método em questão é capaz de detetar cerca de 30 compostos orgânicos

voláteis em dois minutos. A redução do número de compostos a detetar melhora os limites de sensibilidade do método [64]. Na literatura, o PTR-MS é descrito principalmente na análise de ar ambiental; no entanto, este tem mostrado potencial para análise de compostos voláteis orgânicos do ar exalado, existindo inclusive na literatura estudos da análise de biomarcadores no ar exalado, como por exemplo  $\text{NH}_3$  [4, 40].

Relativamente à espectrometria de massa associada a um tubo de seleção de deriva de iões (SIFT-MS), esta associação de técnicas apresenta um limite de deteção de 10 ppt [14]. A técnica SIFT é adequada para a medição exata de gases residuais, particularmente quando presentes em misturas complexas, como o caso do  $\text{NH}_3$  no ar exalado [2]. O método SIFT-MS utiliza iões precursores para ionizar os compostos na amostra. Os iões são produzidos por uma descarga elétrica e passam através de um quadripolo onde são separados, devido à relação massa/carga. Após a separação, os iões são misturados com um gás inerte no tubo de deriva, onde os iões precursores irão reagir com compostos orgânicos voláteis presentes na amostra, originando iões-produto. Estes são transportados ao longo de um segundo quadruplo que se encontra inserido no espetrómetro de massa, onde serão analisados e quantificados [40, 62]. Em contraste com a espectrometria de massa convencional, na qual a ionização das moléculas do gás é alcançada através do bombardeamento de eletrões, a técnica SIFT explora o método de ionização química [14]. Este método, SIFT-MS, encontra-se mais detalhado em inúmeros estudos, em que a sua aplicação é a monitorização do  $\text{NH}_3$  no ar exalado [5, 20, 40].

De forma sucinta, os principais inconvenientes dos métodos que envolvem a espectrometria de massa e a cromatografia gasosa quando aplicados na área médica são o custo do aparelho, o seu tamanho e a sua manutenção [2].

Outro método capaz de analisar as concentrações de  $\text{NH}_3$  com uma sensibilidade de 10 ppt é a espectroscopia fotoacústica (PAS). Este método consiste na conversão da energia luminosa numa onda acústica. A luz modulada é absorvida no meio, a temperatura do gás é alterada periodicamente e a onda acústica com modulação de frequência ocorre, sendo esta detetada através de um microfone ultrasensível [2]. Embora este método seja altamente sensível na deteção de gases, demonstra dificuldade na leitura de moléculas com uma frequência acústica semelhante [54].

Lachish *et al.* enunciam no seu estudo uma tecnologia com capacidade de detetar vários gases, inclusive o  $\text{NH}_3$ , com pouca interferência: a espectroscopia de absorção de laser por díodo

ajustável (TDLAS). Esta utiliza um laser de alta sensibilidade que permite obter um limite de deteção de 1 ppm.

Outra prática capaz de realizar medições qualitativas de NH<sub>3</sub> é a fluorescência de laser induzida (LIF). Esta técnica oferece a vantagem de através de uma única emissão de laser ser capaz de detetar mais de uma espécie de gás [65].

Apesar das técnicas convencionais, como a espectrometria de massa e cromatografia gasosa, quando presentes a baixas concentrações dos compostos a analisar, geralmente requerem uma amostra pré-concentrada [14].

Relativamente aos mecanismos baseados em espectroscopia laser, estes podem fornecer medições em tempo real, mas apresentam custos muito elevados [2].

Devido aos inconvenientes apresentados pelas técnicas de análise, diversos estudos têm-se debruçado no desenvolvimento de sensores capazes de quantificar o NH<sub>3</sub> exalado e suprimir os obstáculos exibidos pelas técnicas anteriormente mencionadas. O objetivo será o desenvolvimento de um sensor capaz de solucionar as limitações anteriormente enunciadas e de quantificar amoníaco entre a gama pretendida, 50 ppb a 2000 ppb.

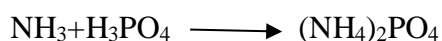
Ishida *et al.* estudaram o desenvolvimento de um sensor baseado em microbalanças de cristais de quartzo (QCM), com a capacidade de apresentar uma resolução de 0,1 ppm. Este protótipo necessita de 20 minutos para recolher uma "amostra" da respiração dos pacientes com recurso a uma máscara, para posteriormente reduzir a humidade desta amostra e proceder à análise [66].

Toda *et al.* desenvolveram um sensor de condutividade de filme líquido com o potencial de realizar medições em tempo real e com uma sensibilidade de 18 ppb [52].

Che *et al.* referem um sensor de amoníaco com um limite de deteção de 10 ppt. Este sensor tem como suporte o facto do Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>(tris(2,2-bipyridine)- ruthenium(II)) ser um composto eletroquímico fluorescente em líquidos iónicos e o azoto ser um excelente reagente para Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> [52].

Contudo, comparativamente a todos os recursos anteriormente descritos, a análise colorimétrica é o método financeiramente mais acessível.

A análise colorimétrica visa determinar a concentração de uma substância pela variação de cor de um sistema, isto é, determina a concentração de uma substância pela medida de absorção relativa de luz, tendo como referência a absorção da substância numa concentração conhecida [1]. No caso do  $\text{NH}_3$ , a mudança de cor de roxo para amarelo claro, consequência da reação 1, permite a leitura da sua concentração através de uma escala impressa no tubo [67]. Com base na análise colorimétrica, Luo *et al.* conceberam um sensor de reconhecimento de padrões colorimétrico. Este protótipo mostrou ser capaz de detetar e diferenciar quatro concentrações entre 30-120 ppb [56].



Reação 1. Reação responsável pela leitura da concentração de  $\text{NH}_3$

Luo *et al.* apresentam um sensor capaz de detetar a informação de mudança de cor dos corantes antes e após a reação com o gás a identificar, pois este contém um dispositivo acoplado de carga e processamento de imagem. A tecnologia em questão é de baixo custo, descartável e presta-se para a monitorização ambiental, mostrando potencial para a sua aplicação na área médica [56].

## 2.5 Produtos em comercialização

No mercado existem atualmente diversos monitores e sensores capazes de detetar e quantificar  $\text{NH}_3$ , uma vez que a monitorização é relevante em inúmeras áreas. Contudo, é importante referir que os requisitos (gama de concentração, resolução, tempo de resposta, etc.) das medições podem ser bastante diferentes em cada área. Após uma pesquisa sistemática, verificou-se que, embora existam vários equipamentos, estes quando aplicados na área médica apresentam muitas limitações. Na Tabela 5, encontram-se mencionadas algumas das empresas que comercializam equipamentos capazes de realizar a leitura de  $\text{NH}_3$ , direcionadas para diferentes áreas de aplicação, sendo de salientar que a maioria se encontra focada na monitorização do ar ambiente.

**Tabela 5.** Sensores e monitores comerciais portáteis capazes de detetar ou quantificar amoníaco.




Empresa	Equipamento	Resolução	Gama	Tempo de resposta	Referência
<b>LSE MONITORES</b>	- Realiza medições contínuas de amoníaco no ar ambiente; - Gama de temperatura de operação: 5 °C a 30 °C.	0,001 ppm	0-15 pmm	≥ 1 min	[68]
<b>CASCADE</b>	- Analisador para aplicação em grandes ambientes industriais; - Capaz de medir 20 gases distintos; - Gama de temperatura de operação: 0 °C a 45 °C.	0,015 ppm	0- 4000 ppm	-----	[69]
<b>Environment S.A.</b>	- Analisador de gases para monitorizar emissões de amoníaco em ambiente industrial	0,4 ppm	0-500 ppm	< 2 sec	[70]
<b>Ecotech</b>	- Analisador utilizado principalmente para medir NO, NO <sub>2</sub> ,NO <sub>x</sub> , NH <sub>3</sub> no ar ambiente .	0,4 ppb	0-20 ppm	1 min	[71]
<b>Chromatotec</b>	- Analisador de amoníaco no ar ambiente; - Gama de temperatura de operação: 0 °C a 30 °C.	0,1 ppm	0-100 ppm	-----	[72]
<b>Horita process &amp;environmental</b>	- Analisador de gases em ambiente industrial; -Capaz de quantificar a concentração de NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> , CO,CO <sub>2</sub> ,O <sub>2</sub> ,NH <sub>3</sub> ; - Gama de temperatura de operação: 0 °C a 40 °C; - Permite leituras em ambientes com humidade ≤ 90%.	10 ppm	10-100 ppm	45 s	[73]
<b>Proceas</b>	- Espectrómetro infravermelho de laser; - Capaz de quantificar a concentração de NH <sub>3</sub> ,CH <sub>4</sub> , N <sub>2</sub> O.	1 ppb	50-1000 ppm	< 2 s	[74]
<b>Tethys instruments</b>	-Capaz de quantificar a concentração de NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> , CO,CO <sub>2</sub> ,O <sub>2</sub> ,NH <sub>3</sub> .	NH <sub>3</sub> 0,05 ppm 0,1 ppm 0,5 ppm	NH <sub>3</sub> 0-10 ppm 0-100 ppm 0-1000 ppm		[75]
<b>Bw techonologies by honeywell</b>	- Capaz de detetar a concentração de H <sub>2</sub> S, SO <sub>2</sub> , CO, O <sub>2</sub> ,NH <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , HCN, Cl <sub>2</sub> , ClO <sub>2</sub> , o; - Gama de temperatura de operação: -20 °C a 50 °C;	1 ppm	NH <sub>3</sub> 0-100 ppm	----	[76]




<b>Ammonia Meter</b>	- Capaz de detetar a concentração de NH <sub>3</sub> - Gama de temperatura de operação: -20 °C a 40 °C;	0,1 ppm	0-100 ppm	< 60 s	[77]
----------------------	--	---------	-----------	--------	------

Os monitores comercializados são capazes de ler valores em partes por bilião e operam à temperatura ambiente, apresentando tempos de resposta relativamente curtos. Apesar dos monitores exibirem as propriedades pretendidas para a monitorização de compostos no ar exalado, estes são bastante dispendiosos e muitos deles necessitam de um caudal elevado para a obtenção das concentrações dos compostos. Os sensores comerciais disponíveis são sobretudo usados em detetores de gás de combustão e sistemas de alarmes, como por exemplo para detetar fugas de NH<sub>3</sub>, em sistemas de refrigeração.

Atualmente, existem alguns equipamentos comercializados que detetam compostos no hálito, tais como o sulfureto de hidrogénio, o metanotiol e o dimetilsulfureto. Na Tabela 6 encontram-se detalhados esses equipamentos

**Tabela 6.** Equipamentos comerciais de aplicação médica capazes de medir substâncias no ar exalado

EQUIPAMENTO	PROPRIEDADES
<p><b>OralChroma Halitosis Measuring Device –CHM-1</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipamento para determinar a origem do mau odor oral;</li> <li>-Separa compostos voláteis de enxofre na respiração, permitindo desta forma ler a concentração de <b>sulfureto de hidrogénio, metanotiol e dimetilsulfureto</b>;</li> <li>- A <b>gama de temperatura</b> de operação encontra- se entre 10 °C a 30 °C;</li> <li>-Permite <b>medir a concentração</b> dos gases entre <b>50-1000 ppb</b>, com um intervalo de 1 ppb;</li> <li>- O <b>tempo de resposta</b> deste equipamento é de <b>8 minutos</b>.</li> </ul> <p>[78]</p>
<p><b>OralChroma Halitosis Measuring Device –CHM-2</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipamento para determinar a origem do mau odor oral;</li> <li>- Separa compostos voláteis de enxofre na respiração, permitindo desta forma ler a concentração de <b>sulfureto de hidrogénio, metanotiol e dimetilsulfureto</b>;</li> <li>- A gama de temperatura de operação encontra- se entre 10 °C a 30 °C;</li> <li>-Permite <b>medir a concentração</b> dos gases entre <b>50-1000 ppb</b>, com um intervalo de 1ppb;</li> <li>- O <b>tempo de resposta</b> deste equipamento é de <b>4 minutos</b>;</li> </ul> <p>[78]</p>
<p><b>Interscan Halimeter</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipamento padrão para medir o mau odor oral;</li> <li>- Permite quantificar a concentração de <b>sulfureto de hidrogénio, metanotiol e dimetilsulfureto</b>;</li> <li>- Capaz de fornecer as concentrações de gases em questão <b>em ppb</b>;</li> </ul> <p>[79]</p>

<p><b>Gastrolyzer</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipamento que permite ajudar a detetar distúrbios gastrointestinais;</li> <li>- Capaz de quantificar a concentração de <b>metano, hidrogénio e oxigénio</b>;</li> <li>- Permite a leitura da concentração de metano e hidrogénio entre <b>0 e 200 ppm</b>;</li> <li>-Apto para em menos de <b>45 segundos</b> fornecer os valores das medições;</li> </ul>	<p>[30]</p>
<p><b>NObreath</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipamento que auxilia a medir a inflamação das vias aéreas e melhorar a gestão da asma;</li> <li>- Capaz de quantificar a concentração de <b>óxido nítrico</b>;</li> <li>- Permite a leitura da concentração num intervalo de 5-300 ppb;</li> </ul>	<p>[30]</p>
<p><b>Toshiba</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitor que permite auxiliar a deteção de doenças através do ar exalado;</li> <li>- Capaz quantificar a presença de <b>acetaldeído, metano</b> ou <b>acetona</b>, característica de certas patologias (diabetes, problemas estomacais, etc)</li> <li>- Apto para em menos de <b>30 segundos</b> fornecer os valores das medições;</li> </ul>	<p>[80]</p>

Como se pode verificar na Tabela 6, os equipamentos comerciais para a deteção de compostos no hálito não incluem a deteção de amoníaco na gama de concentrações de interesse neste trabalho.

No entanto, na Tabela 5, é possível encontrar equipamentos promissores capazes de medir o teor de amoníaco no ar ambiente.



## Capítulo 3 - Materiais e métodos

Como foi referido anteriormente, a medição dos níveis de amoníaco no ar exalado pode ser um método de diagnóstico não invasivo para pacientes que apresentam o equilíbrio de urease perturbado, como é caso dos doentes renais [1, 81]. Assim, o principal foco deste trabalho reside na adaptação ou desenvolvimento de um método que permita a leitura em tempo real da concentração de amoníaco no ar exalado em doentes com insuficiência renal crónica, sujeitos ao tratamento de reposição designado por hemodiálise.

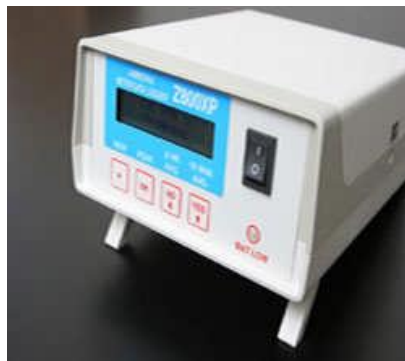
Posto isto, realizou-se uma pesquisa dos diferentes métodos e equipamentos existentes no mercado capazes de realizar leituras da concentração de amoníaco entre 20 ppb e 2400 ppb, uma vez ser esta a gama da concentração de  $\text{NH}_3$ , tal como referido na Tabela 1 [5, 17]. Nesta pesquisa foram também evidenciados outros tipos de especificações, como o tempo para a obtenção da resposta (que deverá ser aproximadamente um minuto), o caudal necessário, a temperatura, dimensões, interação de gases e custo envolvido. As informações recolhidas foram compiladas em duas tabelas, apresentadas no capítulo anterior: na Tabela 4 apresentam-se os métodos e, na Tabela 5, os equipamentos portáteis comercializados atualmente. Esta pesquisa abrangeu todas as áreas em que a análise de amoníaco possa ser relevante.

Verificou-se que, embora os sensores eletroquímicos não mostrem ser tão sensíveis e específicos como as restantes tecnologias capazes de medir amoníaco e sejam afetados pelo tempo de vida limitado e humidade, entre outros fatores, estes mostram uma enorme vantagem em relação ao seu custo. Para além disso, permitem uma leitura quase em tempo real e a possibilidade de portabilidade. [2]

### 3.1 *Ammonia Meter*

O equipamento portátil *Ammonia Meter* (*Environmental Sensors Co.*) foi desenvolvido para efetuar a monitorização ambiental do teor de amoníaco no ar, sendo que esta tecnologia se destacou das restantes devido ao seu custo mais reduzido e à resolução na leitura da concentração de amoníaco.

Este equipamento é capaz de medir a concentração de amoníaco entre 0-100 ppm, com uma resolução de 0,1 ppm e necessita de um caudal de 0,6 litros por minuto, apresentando a concentração de amoníaco em intervalos de 10 segundos após o primeiro valor lido. Tem como vantagem adicional possibilitar a extração do ar exalado dos sacos de *Tedlar*, uma vez que vem equipado com uma bomba interna.



**Figura 1.** Equipamento Ammonia Meter-

Os estudos citados na literatura para a medição de amoníaco no ar exalado recorrem a sacos de *Tedlar* para a amostragem, apresentados na Figura 2 [1, 14].



**Figura 2.** Sacos de tedlar.

Estes sacos permitem um melhor isolamento do ar exalado, uma vez que não existe mistura desse ar, com o ar do meio envolvente. São feitos de poli(fluoreto de vinilo), um polímero de natureza inerte, com capacidade de 1 litro (AmbiControl controlo de poluição, LDA; SKC Tedlar Sample Bags 232-01 Series, Estados Unidos da América), tendo uma válvula que permite controlar a sua abertura e fecho conforme necessidade do utilizador.

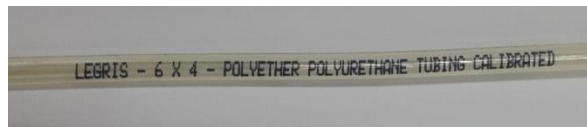
Para aplicação na área médica realizou-se uma adaptação ao equipamento. Desta forma, conectou-se dois tubos com distintas dimensões ao saco de tedlar. Um que permite a passagem do ar entre o saco de tedlar e outro que executa a função de vedante.

O tubo que permite a passagem do ar (1) é um tubo de poliuretano com uma temperatura de trabalho de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  apresentando um diâmetro interno de 3 mm e um diâmetro externo de 5 mm (Figura 3).



**Figura 3.** Tubo conector (1).

Relativamente ao tubo ilustrado na Figura 4, que executa a função de vedante trata-se de um tubo de poliuretano/poliéter com diâmetro interno de 4 mm e diâmetro externo de 6 mm com uma temperatura de trabalho de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



**Figura 4.** Tubo vedante (2).

Na Figura 5 temos a ilustração do sistema final.

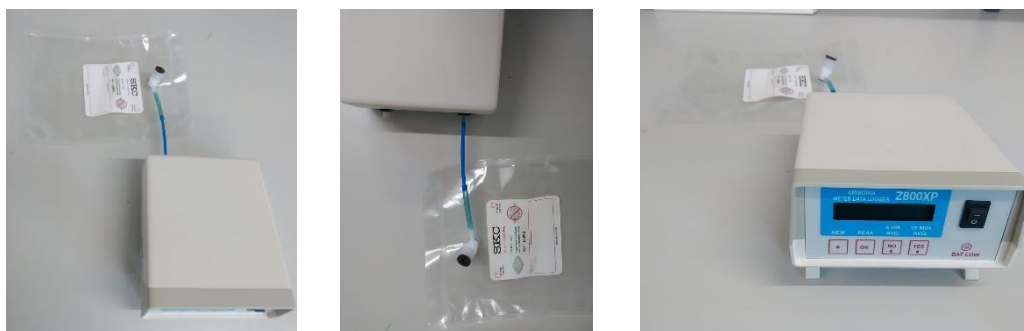


Figura 5. Sistema final com a adaptação do equipamento *Ammonia Meter*.

### 3.2 Análise colorimétrica

De forma a verificar a aplicação do equipamento *Ammonia Meter* na área médica, recorreu-se à análise colorimétrica como método de referência, uma vez que esta técnica foi já utilizada em trabalhos anteriores para o mesmo efeito [1].

Este dispositivo compreende um bocal, um saco de *Tedlar* (já descrito no método anterior) com uma válvula para permitir o enchimento e o esvaziamento controlado pelo utilizador, uma bomba de vácuo manual (Kitagawa AP-20, Sensidyne, Clearwater, Florida, EE.UU.) e um tubo colorimétrico para deteção do amoníaco (Kitagawa Precision Gas Detector Tubes N° 105SD Ammonia) com um intervalo de deteção de 0,2-20 ppm. Na Figura 6 encontram se ilustrados todos os componentes deste sistema.



Figura 6. Materiais constituintes o dispositivo para análise colorimétrica.

A escolha desta adaptação não só permitiu a verificação do método anterior, *Ammonia Meter*, como também possibilitou a resolução de um dos problemas apontados a este sistema: saber a influência do amoníaco do meio envolvente na leitura da análise colorimétrica.

### 3.3 Sugestão de substituição e reutilização dos sacos de *Tedlar*

Uma vez que ambos os métodos se deparam com custos mais elevados devido à utilização dos sacos de *tedlar*, foram estudadas algumas formas de substituição e reutilização dos mesmos, tendo-se em consideração a não danificação nem alteração do equipamento *Ammonia Meter*.

Das soluções propostas colocou-se em prática o desenvolvimento de adaptador para a utilização de balões comuns. O adaptador foi desenhado no *software* de CAD, *Solidworks*, e impresso numa impressora 3D.



**Figura 7.** Adaptador ligado a balão comum.

*SolidWorks* é um programa que se baseia na computação paramétrica, sendo possível gerar objetos tridimensionais através de simples formas geométricas, como o caso do adaptador pretendido [82].

Na impressão do adaptador, através da impressora 3D ilustrada na Figura 8, recorreu-se a filamentos de PLA (Poliácido Láctico) com 1,75 mm de diâmetro, de cor vermelha, obtendo-se o objeto ilustrado na Figura 8.



**Figura 8.** Impressora 3D e respetivo adaptador.

Colocada esta aplicação em prática verificou-se não ser eficaz, havendo grande dificuldade por parte dos doentes na aquisição da amostra de ar. Esta dificuldade deve-se à resistência das paredes do balão à circulação do ar.

Por essa razão, optou-se pela reutilização dos sacos de *Tedlar*, tendo o cuidado de remover a amostra anteriormente recolhida. Para isso, encheu-se e esvaziou-se o saco pelo menos cinco vezes, com ar do meio ambiente, de forma a eliminar vestígios de amoníaco da amostra anterior. Neste processo, a extração do ar foi realizada com o equipamento *Ammonia Meter*. Este protocolo foi definido com base numa análise realizada com o *Ammonia Meter* em compartimentos onde se iria realizar a reciclagem e em compartimentos onde se fez a monitorização para este estudo, como por exemplo, a monitorização da sala de tratamento de reposição, em que se verificou que a média da concentração de amoníaco é zero. Este processo foi realizado através de uma seringa estéril de 100 mL (LATEX FREE- CARDIO NATUR; Jiangsu Kanghua Medical Equipment Co. Ltd.; China) com o auxílio do tubo utilizado como vedante, descrito no subcapítulo 3.1.



**Figura 9.** Seringa estéril de 100 mL.

## **Capítulo 4 - Estudo clínico**

O trabalho de campo da presente dissertação foi aprovado pelo Diretor do Serviço de Nefrologia do Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto e posto em prática neste mesmo instituto. Em todos os casos foi obtido um consentimento informado dos pacientes que participaram no estudo (ver anexo). A análise dos parâmetros bioquímicos foi realizada no serviço de análises clínicas do IPO.

### **4.1 Grupo de estudo**

O Grupo de estudo foi constituído por seis doentes diagnosticados com insuficiência renal submetidos à terapia de reposição, hemodiálise. Todos os doentes eram do género masculino uma vez que um estudo anterior [15] sugere que este género apresenta concentrações de amoníaco no ar exalado mais elevadas que o género feminino [15]. Os doentes apresentam uma idade média de  $67,3 \pm 15,7$  anos, um peso médio de  $69,3 \pm 18,2$  kg e uma altura média de  $1,67 \pm 0,65$  m.

### **4.2 Procedimento**

Antes da realização do trabalho de campo, foram realizados vários testes em laboratório, presumindo-se que o seguinte procedimento seria o mais adequado para obtenção de dados mais fiáveis, ou seja, para uma leitura da concentração de amoníaco do ar exalado de forma a minimizar as variáveis indutoras de erros.

- I. Obtenção do consentimento do doente.

- Realizar uma breve introdução do estudo ao doente (citar todos os parâmetros do consentimento informado);
  - Caso o doente concorde com os termos lidos, deve-se proceder à obtenção da assinatura do consentimento do mesmo, entregando ao doente duplicado do consentimento;
  - Obtendo-se a autorização do doente procede-se ao preenchimento da ficha com alguns dados do paciente;
- II. Antes do doente iniciar o tratamento de reposição procede-se à recolha da amostra (este procedimento deverá ser realizado duas vezes consecutivas para minimizar o erro).
- Inicialmente deve ligar-se o equipamento *Ammonia Meter* para que o local esteja a ser monitorizado;
  - Posteriormente deve proceder-se ao registo da hora da recolha e à identificação do saco de *Tedlar*;
  - Antes de realizar, efetivamente, a recolha da amostra deve exemplificar-se o processo ao doente; o doente deverá realizar uma inspiração profunda e, em seguida, uma exalação prolongada para o saco de *Tedlar*, através do tubo conector;
  - Em seguida, deve abrir-se a válvula do saco de *Tedlar* pedindo ao doente que repita o procedimento exemplificado. Assim que este termine, a válvula deverá ser fechada;
  - Por fim, regista-se a hora de conclusão da recolha da amostra;

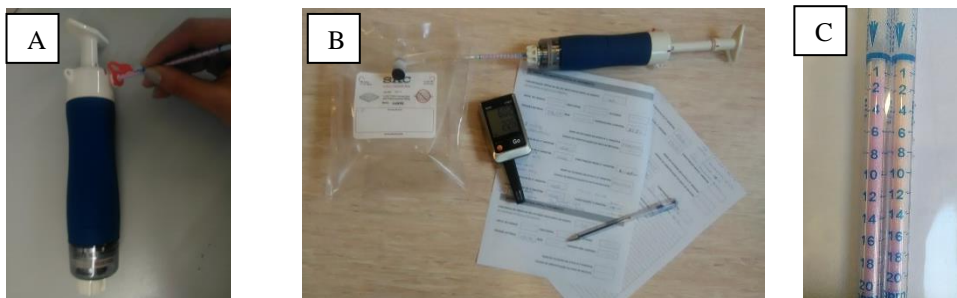


**Figura 10.** (A) *Ammonia meter* (B) Doente a exalar para o saco de tedlar (C) Saco de tedlar identificado.

III. Análise colorimétrica da primeira amostra.

- As concentrações de amoníaco deverão ser monitorizadas através do equipamento *Ammonia Meter*, no decorrer da análise colorimétrica.

- Antes de realizar a análise regista-se a temperatura e a humidade do local através de um sensor de temperatura e humidade;
- Para levar a cabo a análise, deve quebrar-se previamente a extremidade do tubo colorimétrico colocando uma extremidade na bomba de vácuo e outra no saco que contém a amostra, como ilustra a Figura 10 (A, B);
- Repete-se a ação de bombeamento 5 vezes e então aguarda-se a alteração de cor dos reagentes que estão no interior do tubo;
- Depois de um período máximo de 5 minutos (1 minuto/100 mL de amostra), a leitura da concentração de amoníaco é feita diretamente numa escala impressa no tubo, como se pode observar na Figura 10 (C);
- Após a leitura da concentração, regista-se de novo a temperatura e humidade do local;



**Figura 11.** (A) Bomba de vácuo (B) Montagem que possibilita a determinação de NH<sub>3</sub>  
(C) Tubos colorimétricos com variação de cor.

#### IV. Na análise através do monitor *Ammonia Meter*.

- Antes de iniciar a análise, regista-se a temperatura e a humidade do local;
- No início da análise, liga-se o tubo vedante que se encontra no saco de *Tedlar* ao tubo condutor;
- Em seguida liga-se o tubo condutor à junta do equipamento. Esta ligação deverá permanecer durante 120 segundos (o tubo condutor, através da bomba incorporada, extrai o ar contido no saco de *Tedlar*);
- Depois da leitura da concentração, regista-se a temperatura e a humidade do local e o intervalo de leitura, o ponto inicial e final da leitura do equipamento.



**Figura 12.** Monitor a analisar o ar exalado.

V. Após hemodiálise, repetir os procedimentos II, III, IV.

VI. Por fim realiza-se o preenchimento dos parâmetros em falta na ficha;

É de salientar que todos os tubos que permitem a ligação dos sacos de *Tedlar* ao equipamento de medição de amoníaco apresentam o mesmo comprimento em todas as análises.

O procedimento foi projetado de acordo com estudos realizados no laboratório e de um caso de estudo inicial realizado no IPO, tendo em vista a mínima perturbação do protocolo estabelecido para o tratamento de hemodiálise.

## Capítulo 5 - Resultados e discussão

### 5.1 Resultados

#### 5.1.1 Análise da concentração de amoníaco por colorimetria

Na Tabela 7 apresentam-se os resultados da concentração de amoníaco antes e após a hemodiálise, através da análise colorimétrica. Os casos de estudo válidos, isto é, a análise na qual se utilizou pela primeira vez os sacos de *Tedlar* encontram-se na tabela a sombreado.

**Tabela 7.** Resultados das concentrações de amoníaco obtidos através da análise colorimétrica.

Identificação	Data	Concentração média de NH <sub>3</sub> após o primeiro valor lido diferente de zero	
		Antes	Após
15099409	22/06/2016	3000 ppb	400 ppb
	29/06/2016	400 ppb	0 ppb
44291462	30/06/2016	0 ppb	0 ppb
	14/07/2016	0 ppb	0 ppb
9631907	24/06/2016	400 ppb	0 ppb
48124029	27/06/2016	1200 ppb	0 ppb

<b>27531608</b>	27/06/2016	600 ppb	0 ppb
	29/06/2016	0 ppb	0 ppb
<b>26231323</b>	22/06/2016	400 ppb	0 ppb
	29/06/2016	0 ppb	0 ppb
	18/07/2016	0 ppb	0 ppb

É de salientar que no decorrer da análise colorimétrica foi realizada a monitorização da concentração de amoníaco na sala, observando-se uma concentração média de amoníaco de 0 ppb em todas as análises realizadas.

### 5.1.2 Análise da concentração de amoníaco através do monitor *Ammonia Meter*

Na Tabela 8 apresentam-se os resultados obtidos através do monitor *Ammonia Meter*, isto é, a concentração de amoníaco antes e após o tratamento de hemodiálise.

Os valores da concentração de amoníaco registados na tabela correspondem ao valor médio dos 120 segundos após o primeiro valor de concentração de amoníaco diferente de zero lido.

**Tabela 8.** Resultados das concentrações de amoníaco obtidos através do equipamento *Ammonia Meter*.

Identificação	Data	Concentração média de NH <sub>3</sub> após o primeiro valor lido diferente de zero	
		Antes	Após
<b>15099409</b>	22/06/2016	4683 ppb	808 ppb
	29/06/2016	1108 ppb	990 ppb
<b>44291462</b>	30/06/2016	1050 ppb	900 ppb
	14/07/2016	1416 ppb	866 ppb

<b>9631907</b>	24/06/2016	858 ppb	733 ppb
<b>48124029</b>	27/06/2016	1875 ppb	866 ppb
<b>27531608</b>	27/06/2016	1158 ppb	758 ppb
	29/06/2016	1161 ppb	1033 ppb
<b>26231323</b>	22/06/2016	1141 ppb	1066 ppb
	29/06/2016	1200 ppb	1016 ppb
	18/07/2016	958 ppb	1175 ppb

A temperatura e a humidade foram estudadas antes e após a análise da concentração de amoníaco em ambos os métodos, denotando se uma variação máxima de 1,7 °C e de 7,5%.

### 5.1.3 Dados sanguíneos

Na Tabela 9 apresentam-se os valores da concentração de ureia no sangue dos doentes em questão, antes e após a hemodiálise. Os valores assinalados a sombreado são aqueles cuja data de origem se encontra mais próxima das análises realizadas pelos métodos eleitos.

**Tabela 9.** Concentração de ureia no sangue e parâmetro padrão.

	Data	Ureia	Ureia		Data	Ureia	Ureia
		Antes da hemodiálise mmol/l	Após a hemodiálise mmol/l			Depois da hemodiálise mmol/l	Após a hemodiálise mmol/l
<b>15099409</b>	04/05/2016	31,2	7,2	<b>48124029</b>	06/07/2016	23,0	5,2
	01/06/2016	34,1	6,4		<b>27531608</b>	04/05/2016	31,7
<b>44291462</b>	06/07/2016	28,5	5,4	<b>27531608</b>		01/06/2016	23,9
	05/05/2016	23,0	6,4		<b>26231323</b>	06/07/2016	23,9
	02/06/2016	25,5	7,4	<b>26231323</b>		04/05/2016	15,6

	07/07/2016	20,1	4,5	01/06/2016	16,7	3,0
	01/06/2016	24,6	6,1	06/07/2016	14,9	2,7
<b>9631907</b>	06/07/2016	24,5	6,9	<b>Valores de referência da ureia num individuo saudável</b>		
	03/08/2016	20,6	4,7	1,6 – 8,3 mmol/L		

#### 5.1.4 Monitorização da concentração de amoníaco na sala de tratamento

A sala de tratamento de reposição foi monitorizada em duas situações distintas, no decorrer do tratamento e com a sala vazia, em ambas a situações a concentração média de amoníaco lida foi nula.

A sala vazia foi monitorizada durante aproximadamente 12 horas tendo sido notada uma variação de temperatura e humidade de 0,8 °C e de 6,1%. No decorrer do tratamento, a sala foi monitorizada durante cerca de 5 horas notando-se uma variação máxima de temperatura e humidade de 0,7 °C e de 3%.

#### 5.1.5 Análise da concentração de amoníaco por espectrofotometria de UV/Visível

Através do método analítico de espectrofotometria de UV/ Visível, mediu-se a concentração de amoníaco do ar exalado do doente 44291462. Esta análise foi levada a cabo de acordo com um procedimento interno baseado nos métodos ISSO 7150 1 e NIOSH 6015.

O ar exalado contido nos sacos de *Tedlar* reutilizados (terceira utilização do saco) foi recolhido para um tubo de sílica gel tratado com ácido sulfúrico, que foi posteriormente analisado no espectrofotómetro UV/Visível (Hanna Instruments, modelo T60U). Para esta análise foi necessário obter duas amostras de ar exalado segundo o procedimento II descrito no Capítulo 4.

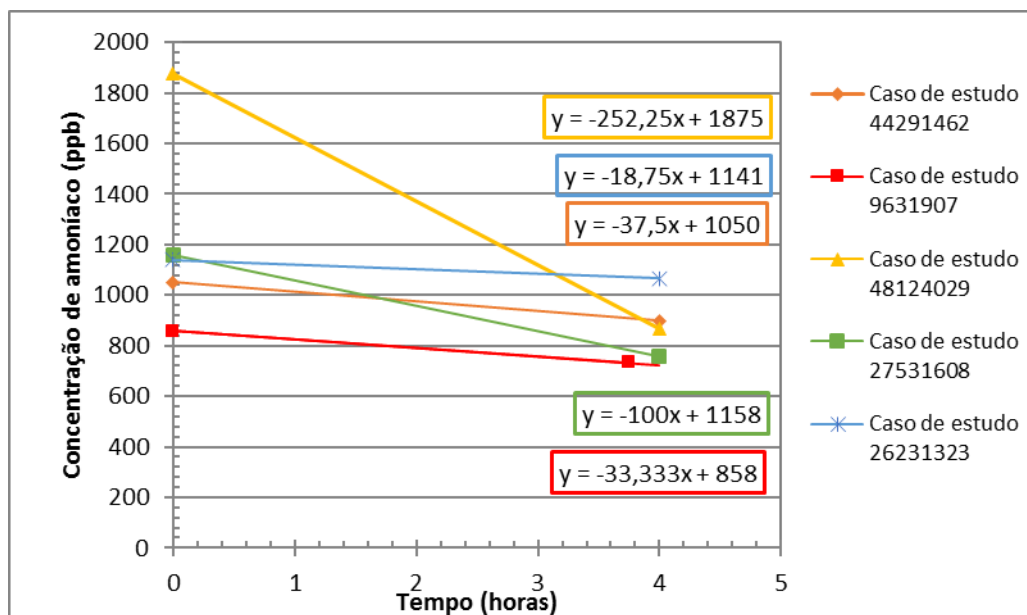
Uma terceira amostra foi recolhida para a análise da concentração de amoníaco através do monitor *Ammonia Meter* tornando possível assim a comparação dos valores de amoníaco entre os dois métodos.

**Tabela 10.** Concentração de amoníaco através do método analítico espectrofotométrico e do monitor *Ammonia*.

<i>Meter</i>	
Concentração média de amoníaco	Observações
908 ppb	Média dos valores obtidos durante 120 segundos após o primeiro valor diferente de zero lido (incluindo o primeiro valor lido)
Monitor <i>Ammonia Meter</i> 883 ppb	Média dos valores obtidos durante 120 segundos após o segundo valor diferente de zero lido (incluindo o segundo valor lido)
700 ppb	Primeiro valor lido
Espectrofotometria de UV/Visível	700 ppb

## 5.2 Discussão de resultados

Na Figura 13 apresentam-se as equações lineares dos resultados, antes e após o tratamento de reposição, adquiridos pelo monitor *Ammonia Meter* nos casos considerados válidos, em que o saco de *Tedlar* foi utilizado pela primeira vez.



**Figura 13.** Concentração de amoníaco nos casos considerados válidos.

Em todos os casos considerados válidos verificou-se um declive negativo, ou seja, um decréscimo da concentração de amoníaco com o tratamento, tendo o mesmo acontecimento sido observado em 4/5 dos resultados adquiridos através da análise colorimétrica. De acordo com Narasimhan, Goodman *et al.* e Neri, Lacquaniti *et al.* 2012 este seria o resultado esperado [16, 17].

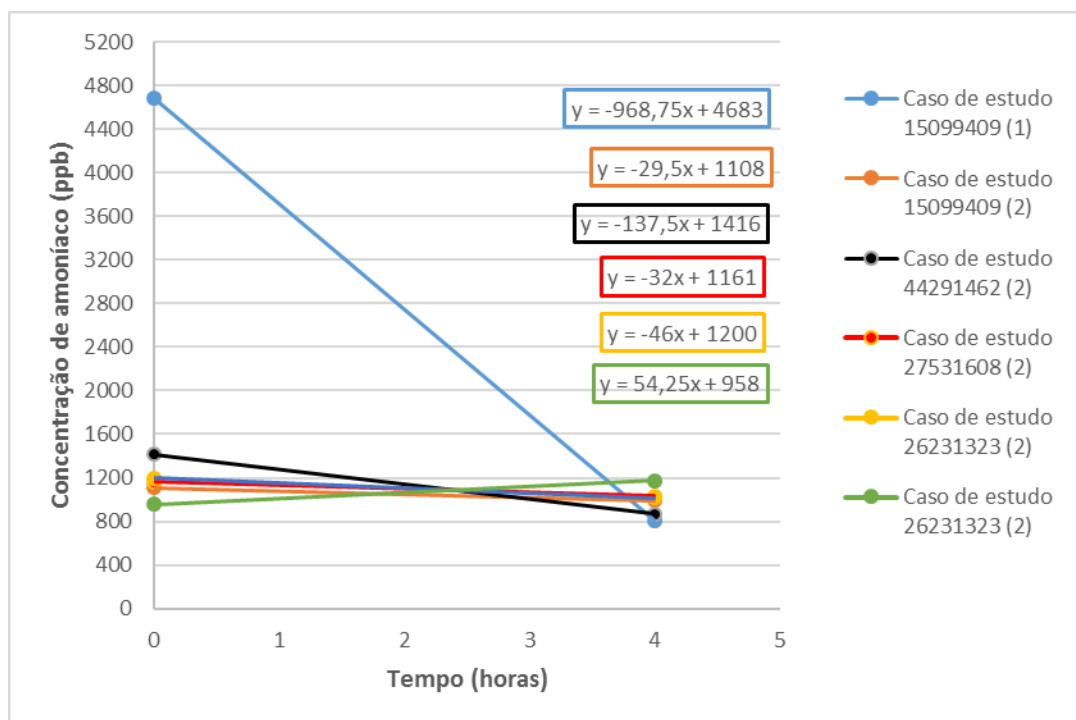
Nos casos 48124029 e 27531068 as amostras foram recolhidas dois dias após a última sessão de tratamento enquanto nos restantes casos as amostras foram adquiridas um dia após a última sessão de tratamento. Tendo-se verificado uma maior concentração de amoníaco no ar exalado no início da hemodiálise nos casos em que o intervalo entre as sessões é maior.

Desta forma presume-se que quanto maior for o tempo de intervalo das sessões de tratamento, maior será a concentração de urease no sangue e conseqüentemente dará origem a uma maior concentração de amoníaco no ar exalado.

É de salientar que no decorrer do trabalho de campo os doentes apresentaram queixas de maior mau odor quando os intervalos das sessões eram maiores, sendo o mesmo reportado pelas enfermeiras.

Na Figura 13 observa-se uma grande disparidade do caso 48124029 em relação a todos os outros casos, esta diferença poderá estar relacionada não só com o intervalo entre as sessões, mas também pelo facto do doente ter exalado duas vezes para o saco de *Tedlar*.

Na Figura 14 encontram-se ilustradas as equações de aproximação dos resultados, antes e após o tratamento de reposição, adquiridos pelo monitor *Ammonia Meter* nos casos considerados não válidos, ou seja, quando se recorreu a um saco de *Tedlar* reutilizado.



**Figura 14.** Concentração de amoníaco nos casos considerados válidos.

Na maioria dos casos não válidos verificou-se um decréscimo da concentração de amoníaco com o tratamento de reposição, à exceção do último caso de estudo ilustrado na Figura 14 em que se verifica o comportamento oposto. Na análise colorimétrica observou-se que 1/3 dos resultados adquiridos apresenta um decréscimo na concentração de amoníaco com o decorrer do tratamento, não se tendo notado qualquer variação da concentração de amoníaco no último caso de estudo. Neste caso, 26231323, foram utilizados sacos de *Tedlar* reutilizados pela segunda vez, isto é, foi utilizado para recolha de dois casos de estudo sendo este o terceiro. Esta reutilização poderá ser o fator principal para a falta de coerência dos valores obtidos.

Em suma, quando comparados os resultados de ambos os métodos observa-se que o monitor *Ammonia Meter* exibe sempre concentrações de amoníaco superiores às concentrações apresentadas pela análise colorimétrica, sendo a diferença maior encontrada entre os métodos, de 1683 ppb.

Embora as concentrações obtidas pelo monitor sejam superiores às concentrações recolhidas pela análise colorimétrica, estas mostram uma concordância com as concentrações enunciadas na literatura, embora não se verifique uma diminuição da concentração de amoníaco após a hemodiálise tão evidente.

É de realçar que todos os resultados adquiridos através do monitor *Ammonia Meter* podem ter sido influenciados pela presença de dióxido de carbono nas amostras. O equipamento foi exposto em cada análise a um intervalo de 30 000 – 40 000 ppm de dióxido de carbono, sendo que este apenas garante a eficácia da leitura da concentração de amoníaco quando submetido a uma exposição de até 5000 ppm [6, 18, 19].

Na análise através do método analítico de espectrofotometria de UV/ Visível verificou-se uma concordância com os valores de concentração de amoníaco obtidos através do monitor.

Relativamente aos dados sanguíneos, verificou-se um grande decréscimo dos níveis de ureia no sangue com o tratamento, antes da hemodiálise os níveis de concentração de ureia no sangue variavam 28,5 – 20,1 mmol/L, após o a hemodiálise os valores desceram para um intervalo de 5,8 – 4,5 mmol/L, valores estes que se encontram dentro do intervalo padrão de um individuo saudável. Os valores citados neste parágrafo dizem respeito a datas mais próximas do dia em que se realizou o estudo clínico.

## Capítulo 6 - Conclusões e trabalho futuro

Nesta dissertação foi usado um monitor de controlo ambiental para uma aplicação médica, a análise de amoníaco no ar exalado em doentes renais crónicos sujeitos a tratamento de reposição, hemodiálise. Para validar este instrumento recorreu-se a outra técnica já utilizada em trabalhos anteriores para o mesmo efeito, - análise colorimétrica.

Na análise do ar exalado através do monitor de controlo ambiental, *Ammonia Meter*, obtiveram-se resultados bastante promissores, pois as concentrações de amoníaco lidas mostram concordância com as concentrações anunciadas na literatura e os resultados obtidos pelo método analítico de espectrofotometria de UV/ Visível

Esta metodologia permitiu ainda concluir que a leitura da concentração de amoníaco através da análise colorimétrica não apresenta interferência do meio envolvente, uma vez que a leitura da concentração de amoníaco na sala de hemodiálise em distintas situações foi nula.

Embora nada em definitivo se possa concluir, (pois seriam necessários mais estudos) presume-se que quanto maior for o intervalo de tempo das sessões de tratamento, maior será a concentração de urease no sangue e conseqüentemente maior a concentração de amoníaco no ar exalado.

Os resultados obtido bastante promissores, ainda existe a necessidade de obter casuística mais alargada em casos de estudo, utilizando este método comparando os resultados com outros métodos igualmente credíveis.

Um dos métodos que se encontra citado em inúmeros estudos para a monitorização de amoníaco, (e seria interessante para a validação) é o SIFT-MS (técnica apresenta um limite de deteção de 10 ppt), para além de que permitiria uma investigação mais detalhada dos vários fatores que poderão influenciar os resultados.

Em estudos futuros seria interessante também obter os valores da ureia no sangue antes e após a hemodiálise, nas mesmas sessões em que é efetuada a recolha do ar exalado.

## Referências

- [1] j. F. R. P. Garcez, "monitorización de la respuesta al tratamiento de hemodiálisis mediante el análisis bioquímico de la saliva y la determinación de amonio en el aire exhalado," universidad de santiago de compostela, 2014.
- [2] Z. Bielecki, T. Stacewicz, J. Wojtas, and J. Mikołajczyk, "Application of quantum cascade lasers to trace gas detection," *Bulletin of the Polish Academy of Sciences-Technical Sciences*, vol. 63, pp. 515-525, Jun 2015.
- [3] A. Rydosz, "Micropreconcentrator in LTCC Technology with Mass Spectrometry for the Detection of Acetone in Healthy and Type-1 Diabetes Mellitus Patient Breath," *Metabolites*, vol. 4, pp. 921-31, 2014.
- [4] T. Hibbard and A. J. Killard, "Breath Ammonia Analysis: Clinical Application and Measurement," *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, vol. 41, pp. 21-35, 2011.
- [5] A. M. Diskin, P. Spanel, and D. Smith, "Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath: a quantitative SIFT-MS study over 30 days," *Physiol Meas*, vol. 24, pp. 107-19, Feb 2003.
- [6] D. Smith and P. Spanel, "The challenge of breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring," *Analyst*, vol. 132, pp. 390-6, May 2007.
- [7] J. D. Fenske and S. E. Paulson, "Human breath emissions of VOCs," *J Air Waste Manag Assoc*, vol. 49, pp. 594-8, May 1999.
- [8] I. Ueta, A. Mizuguchi, M. Okamoto, H. Sakamaki, M. Hosoe, M. Ishiguro, *et al.*, "Determination of breath isoprene and acetone concentration with a needle-type extraction device in gas chromatography-mass spectrometry," *Clinica Chimica Acta*, vol. 430, pp. 156-159, Mar 20 2014.
- [9] P. Spanel, K. Dryahina, and D. Smith, "Acetone, ammonia and hydrogen cyanide in exhaled breath of several volunteers aged 4-83 years," *J Breath Res*, vol. 1, p. 011001, Sep 2007.
- [10] E. I. Mohamed, R. Linder, G. Perriello, N. Di Daniele, S. J. Poppl, and A. De Lorenzo, "Predicting Type 2 diabetes using an electronic nose-based artificial neural network analysis," *Diabetes Nutr Metab*, vol. 15, pp. 215-21, Aug 2002.
- [11] T. Yang, D. X. Gao, Y. L. Yu, M. L. Chen, and J. H. Wang, "Dielectric barrier discharge micro-plasma emission spectrometry for the detection of acetone in exhaled breath," *Talanta*, vol. 146, pp. 603-8, Jan 1 2016.
- [12] A. D. Aguilar, E. S. Forzani, L. A. Nagahara, I. Amlani, R. Tsui, and N. J. Tao, "Breath ammonia sensor based on conducting polymer nanojunctions," *Ieee Sensors Journal*, vol. 8, pp. 269-273, Mar-Apr 2008.
- [13] S. M. Brooks, R. R. Haight, and R. L. Gordon, "Age does not affect airway pH and ammonia as determined by exhaled breath measurements," *Lung*, vol. 184, pp. 195-200, Jul-Aug 2006.
- [14] S. Davies, P. Spanel, and D. Smith, "Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure," *Kidney Int*, vol. 52, pp. 223-8, Jul 1997.

## Referências

- [15] W. Chen, M. Metsala, O. Vaithinen, and L. Halonen, "The origin of mouth-exhaled ammonia," *J Breath Res*, vol. 8, p. 036003, Sep 2014.
- [16] L. R. Narasimhan, W. Goodman, and C. K. Patel, "Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 98, pp. 4617-21, Apr 10 2001.
- [17] G. Neri, A. Lacquaniti, G. Rizzo, N. Donato, M. Latino, and M. Buemi, "Real-time monitoring of breath ammonia during haemodialysis: use of ion mobility spectrometry (IMS) and cavity ring-down spectroscopy (CRDS) techniques," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 27, pp. 2945-52, Jul 2012.
- [18] S. N. Rudnick and D. K. Milton, "Risk of indoor airborne infection transmission estimated from carbon dioxide concentration," *Indoor Air*, vol. 13, pp. 237-45, Sep 2003.
- [19] B. H. Timmer, K. M. van Delft, R. P. Otjes, W. Olthuis, and A. van den Berg, "Miniaturized measurement system for ammonia in air," *Analytica Chimica Acta*, vol. 507, pp. 137-143, Apr 1 2004.
- [20] C. Turner, P. Spanel, and D. Smith, "A longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subjects using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS," *Physiological Measurement*, vol. 27, pp. 321-337, Apr 2006.
- [21] P. Paredi, S. A. Kharitonov, and P. J. Barnes, "Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation?," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 165, pp. 181-4, Jan 15 2002.
- [22] L. Schmetterer, K. Strenn, J. Kastner, H. G. Eichler, and M. Wolzt, "Exhaled NO during graded changes in inhaled oxygen in man," *Thorax*, vol. 52, pp. 736-738, Aug 1997.
- [23] S. E. Ebeler, A. J. Clifford, and T. Shibamoto, "Quantitative analysis by gas chromatography of volatile carbonyl compounds in expired air from mice and human," *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, vol. 702, pp. 211-5, Nov 21 1997.
- [24] R. Mayeux, "Biomarkers: potential uses and limitations," *NeuroRx*, vol. 1, pp. 182-8, Apr 2004.
- [25] M. Righettoni, A. Tricoli, and S. E. Pratsinis, "Si:WO(3) Sensors for highly selective detection of acetone for easy diagnosis of diabetes by breath analysis," *Anal Chem*, vol. 82, pp. 3581-7, May 1 2010.
- [26] W. Miekisch, J. K. Schubert, and G. F. Noeldge-Schomburg, "Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds," *Clin Chim Acta*, vol. 347, pp. 25-39, Sep 2004.
- [27] S. S. Sehnert, L. Jiang, J. F. Burdick, and T. H. Risby, "Breath biomarkers for detection of human liver diseases: preliminary study," *Biomarkers*, vol. 7, pp. 174-87, Mar-Apr 2002.
- [28] M. R. McCurdy, Y. Bakhrkin, G. Wysocki, R. Lewicki, and F. K. Tittel, "Recent advances of laser-spectroscopy-based techniques for applications in breath analysis," *J Breath Res*, vol. 1, p. 014001, Sep 2007.
- [29] C. Wang and P. Sahay, "Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits," *Sensors (Basel)*, vol. 9, pp. 8230-62, 2009.
- [30] B. S. Ltd. (12 de April ). *Bedfont® Scientific Ltd*
- [31] P. Paredi, S. A. Kharitonov, and P. J. Barnes, "Elevation of exhaled ethane concentration in asthma," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 162, pp. 1450-4, Oct 2000.
- [32] C. O. Olopade, M. Zakkar, W. I. Swedler, and I. Rubinstein, "Exhaled pentane levels in acute asthma," *Chest*, vol. 111, pp. 862-5, Apr 1997.
- [33] P. Paredi, S. A. Kharitonov, D. Leak, S. Ward, D. Cramer, and P. J. Barnes, "Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 162, pp. 369-373, Aug 2000.
- [34] J. K. Schubert, W. P. Muller, A. Benzing, and K. Geiger, "Application of a new method for analysis of exhaled gas in critically ill patients," *Intensive Care Med*, vol. 24, pp. 415-21, May 1998.

- [35] J. Scholpp, J. K. Schubert, W. Miekisch, and K. Geiger, "Breath markers and soluble lipid peroxidation markers in critically ill patients," *Clin Chem Lab Med*, vol. 40, pp. 587-94, Jun 2002.
- [36] C. D. R. Dun, M. Blac, D. C. Cowell, C. Penaul, N. M. Ratcliffe, R. Spence, *et al.*, "Ammonia vapour in the mouth as a diagnostic marker for *Helicobacter pylori* infection: preliminary 'proof of principle' pharmacological investigations," *Br J Biomed Sci*, vol. 58, pp. 66-75, 2001.
- [37] S. DuBois, S. Eng, R. Bhattacharya, S. Rulyak, T. Hubbard, D. Putnam, *et al.*, "Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy," *Dig Dis Sci*, vol. 50, pp. 1780-4, Oct 2005.
- [38] N. Pagonas, W. Vautz, L. Seifert, R. Slodzinski, J. Jankowski, W. Zidek, *et al.*, "Volatile organic compounds in uremia," *PLoS One*, vol. 7, p. e46258, 2012.
- [39] P. Mochalski, J. King, M. Haas, K. Unterkofler, A. Amann, and G. Mayer, "Blood and breath profiles of volatile organic compounds in patients with end-stage renal disease," *BMC Nephrol*, vol. 15, p. 43, 2014.
- [40] W. Q. Cao and Y. X. Duan, "Current status of methods and techniques for breath analysis," *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, vol. 37, pp. 3-13, 2007.
- [41] R. J. Barsotti, "Measurement of ammonia in blood," *J Pediatr*, vol. 138, pp. S11-9;discussion S19-20, Jan 2001.
- [42] B. Timmer, W. Olthuis, and A. van den Berg, "Ammonia sensors and their applications - a review," *Sensors and Actuators B-Chemical*, vol. 107, pp. 666-677, Jun 29 2005.
- [43] D. J. Kearney, T. Hubbard, and D. Putnam, "Breath ammonia measurement in *Helicobacter pylori* infection," *Dig Dis Sci*, vol. 47, pp. 2523-30, Nov 2002.
- [44] L. Nybo, M. K. Dalsgaard, A. Steensberg, K. Moller, and N. H. Secher, "Cerebral ammonia uptake and accumulation during prolonged exercise in humans," *J Physiol*, vol. 563, pp. 285-90, Feb 15 2005.
- [45] T. Schlich, "[Bright disease: the first kidney disease]," *Praxis (Bern 1994)*, vol. 91, pp. 863-5, May 8 2002.
- [46] F. National Kidney, "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification," *Am J Kidney Dis*, vol. 39, pp. S1-266, Feb 2002.
- [47] A. S. Levey and J. Coresh, "Chronic kidney disease," *Lancet*, vol. 379, pp. 165-80, Jan 14 2012.
- [48] M. N. L. Garabed Eknayan, MD, PhD Founding KDIGO Co-Chairs Kai-Uwe Eckardt, MD Immediate Past Co-Chair, "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease," *Official Journal Of the internatiOnal SOciety Of nephroLOgy*, vol. volume 3 p. 163, JANuARY 2013 2013.
- [49] A. P. d. I. Renais. (03/12/2016). *Associação Portuguesa de Insuficientes Renais*
- [50] G. Remuzzi, A. Benigni, and A. Remuzzi, "Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes," *J Clin Invest*, vol. 116, pp. 288-96, Feb 2006.
- [51] M. Norman, C. Spirig, V. Wolff, I. Trebs, C. Flechard, A. Wisthaler, *et al.*, "Intercomparison of ammonia measurement techniques at an intensively managed grassland site (Oensingen, Switzerland)," *Atmospheric Chemistry and Physics*, vol. 9, pp. 2635-2645, 2009.
- [52] L. Chen, D. Huang, Y. Zhang, T. Dong, C. Zhou, S. Ren, *et al.*, "Ultrasensitive gaseous NH<sub>3</sub> sensor based on ionic liquid-mediated signal-on electrochemiluminescence," *Analyst*, vol. 137, pp. 3514-9, Aug 7 2012.
- [53] V. Ruzsanyi, J. I. Baumbach, S. Sielemann, P. Litterst, M. Westhoff, and L. Freitag, "Detection of human metabolites using multi-capillary columns coupled to ion mobility spectrometers," *Journal of Chromatography A*, vol. 1084, pp. 145-151, Aug 19 2005.

## Referências

- [54] H. Ishida, T. Satou, K. Tsuji, N. Kawashima, H. Takemura, Y. Kosaki, *et al.*, "The breath ammonia measurement of the hemodialysis with a QCM-NH<sub>3</sub> sensor," *Biomed Mater Eng*, vol. 18, pp. 99-106, 2008.
- [55] K. Toda, J. Li, and P. K. Dasgupta, "Measurement of ammonia in human breath with a liquid-film conductivity sensor," *Anal Chem*, vol. 78, pp. 7284-91, Oct 15 2006.
- [56] X. G. Luo, P. Liu, C. J. Hou, D. Q. Huo, J. L. Dong, H. B. Fa, *et al.*, "A novel chemical detector using colorimetric sensor array and pattern recognition methods for the concentration analysis of NH<sub>3</sub>," *Rev Sci Instrum*, vol. 81, p. 105113, Oct 2010.
- [57] U. Lachish, S. Rotter, E. Adler, and U. Elhanany, "Tunable Diode-Laser Based Spectroscopic System for Ammonia Detection in Human Respiration," *Review of Scientific Instruments*, vol. 58, pp. 923-927, Jun 1987.
- [58] M. J. Thorpe, D. Balslev-Clausen, M. S. Kirchner, and J. Ye, "Cavity-enhanced optical frequency comb spectroscopy: application to human breath analysis," *Opt Express*, vol. 16, pp. 2387-97, Feb 18 2008.
- [59] J. S. Schendel, R. E. Stickel, C. A. Vandijk, S. T. Sandholm, D. D. Davis, and J. D. Bradshaw, "Atmospheric ammonia measurement using a VUV/photo-fragmentation laser-induced fluorescence technique," *Appl Opt*, vol. 29, pp. 4924-37, Nov 20 1990.
- [60] Y. Ghooos, M. Hiele, P. Rutgeerts, and G. Vantrappen, "Porous-Layer Open-Tubular Gas-Chromatography in Combination with an Ion Trap Detector to Assess Volatile Metabolites in Human Breath," *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry*, vol. 18, pp. 613-616, Aug 1989.
- [61] X. Sun, K. Shao, and T. Wang, "Detection of volatile organic compounds (VOCs) from exhaled breath as noninvasive methods for cancer diagnosis," *Anal Bioanal Chem*, Dec 16 2015.
- [62] D. Smith and P. Spanel, "Direct, rapid quantitative analyses of BVOCs using SIFT-MS and PTR-MS obviating sample collection," *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, vol. 30, pp. 945-959, Jul-Aug 2011.
- [63] E. R. Thaler and C. W. Hanson, "Medical applications of electronic nose technology," *Expert Rev Med Devices*, vol. 2, pp. 559-66, Sep 2005.
- [64] J. Williams, U. Poschl, P. J. Crutzen, A. Hansel, R. Holzinger, C. Warneke, *et al.*, "An atmospheric chemistry interpretation of mass scans obtained from a proton transfer mass spectrometer flown over the tropical rainforest of Surinam," *Journal of Atmospheric Chemistry*, vol. 38, pp. 133-166, Feb 2001.
- [65] U. Westblom and M. Alden, "Laser-Induced Fluorescence Detection of NH<sub>3</sub> in Flames with the Use of 2-Photon Excitation," *Applied Spectroscopy*, vol. 44, pp. 881-886, Jun 1990.
- [66] X. Y. Li, X. D. Chen, Y. Yao, N. Li, and X. P. Chen, "High-stability quartz crystal microbalance ammonia sensor utilizing graphene oxide isolation layer," *Sensors and Actuators B-Chemical*, vol. 196, pp. 183-188, Jun 2014.
- [67] Matheson., diponivel em <http://www.directindustry.com/prod/rosemount-analytical/product-36718-1659046.html>, consultado a 27 de Abril de 2016.
- [68] L. MONITORS., diponivel em <http://www.lsemonitors.nl>, consultado a 20 de Setembro de 2015.
- [69] D. INDUSTRIY., diponivel em <http://www.directindustry.com/prod/tethys-instruments/product-23564-1619844.html>, consultado a 9 de Outubro de 2015.
- [70] E. S.A., diponivel em <http://www.environnement-sa.>, consultado a 9 de Setembro de 2015.
- [71] E. e. m. solutions., diponivel em <https://www.ecotech.com/>, consultado a 18 de Setembro de 2015
- [72] Chomatotec. diponivel em <http://www.chromatotec.com/GAS,ANALYSER-Home-17.html?lang=en>, consultado a 10 de Dezembro de 2015.
- [73] H. Medical., diponivel em <http://www.horiba.com/medical/>, consultado a 30 de Outubro de 2015

- [74] ProCeas., disponível em <http://www.ap2e.com/our-gas-analyzers-en/proceas-nh3-analyzer-en/>, consultado a 30 de Outubro 2015.
- [75] T. Instruments., disponível em [http://www.tethys-instruments.com/TETHYS\\_Products.htm](http://www.tethys-instruments.com/TETHYS_Products.htm), consultado a 09 de Setembro de 2015.
- [76] B. t. b. honeywell., disponível em <http://www.honeywellanalytics.com/en>, consultado a 13 de Outubro de 2015).
- [77] E. S. C. s. A. Meter., disponível em <http://www.environmentalsensors.com/ammonia-monitor-z-800.html>, consultado a 5 de Outubro de 2015.
- [78] OralChroma. disponível em <http://www.fisinc.co.jp/en/products/oralchroma.html>, consultado a 2 de Outubro de 2015.
- [79] T. Halimeter, disponível em <https://www.halimeter.com/the-halimeter-measure-bad-breath-scientificall/>, consultado a 1 de Outubro de 2015.
- [80] Toshiba., disponível em <http://www.toshiba-carrier.co.jp/global/products/index.htm>, consultado a 29 de Setembro de 2015.
- [81] Y. Ogimoto, R. Selyanchyn, N. Takahara, S. Wakamatsu, and S. W. Lee, "Detection of ammonia in human breath using quartz crystal microbalance sensors with functionalized mesoporous SiO<sub>2</sub> nanoparticle films," *Sensors and Actuators B-Chemical*, vol. 215, pp. 428-436, Aug 2015.
- [82] D. SYSTEMES., disponível em <http://www.solidworks.com/sw/3d-cad-design-software.htm>, consultado a 08 de Agosto de 2016.

## Referências

## **Anexos**

## CONSENTIMENTO INFORMADO, ESCLARECIDO E LIVRE

### Designação do Estudo:

**“Desenvolvimento de um dispositivo para a avaliação de doentes com insuficiência renal crónica”**

*Confirmo que expliquei ao participante/ representante legal, de forma adequada e compreensível, a investigação referida, os benefícios, os riscos e possíveis complicações associadas à sua realização.*

### O Investigador responsável

Nome: \_\_\_\_\_

(legível)

(assinatura)

### Identificação do participante

Nome: \_\_\_\_\_

### Participante/ Representante

- Compreendi a explicação que me foi facultada acerca do estudo que se tenciona realizar: os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto.
- Solicitei todas as informações de que necessitei, sabendo que o esclarecimento é fundamental para uma boa decisão.
- Fui informado da possibilidade de livremente recusar ou abandonar a todo o tempo a participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que é prestada.
- Concordo que os dados recolhidos durante o ensaio possam ser submetidos a tratamento informático e estatístico.
- Tenho conhecimento da existência do direito de acesso e retificação fornecido pela lei portuguesa n.º 67/98 (lei da proteção de dados pessoais). Os resultados do estudo relacionados com a minha participação podem ser publicados, no entanto, qualquer informação que me possa identificar será mantida confidencial com os registos de ensaios.
- Eu autorizo a recolha de dados relativos da minha pessoa, em condições que assegurem tanto o sigilo e o anonimato, o que significa que ninguém me poderá reconhecer de forma alguma.
- Autorizo o promotor do estudo a usar sob forma qualquer forma, incluindo, a divulgação, reprodução, tratamento, atribuição e difusão destes dados para fins de investigação científica, técnica e/ou comercial.
- Reconheço que tais autorizações são feitas gratuitamente.
- Compreendo que são tomadas medidas de segurança na transmissão de dados ao promotor do estudo.
- Aceito participar neste estudo, nas condições acima especificadas.

*Concordo com a participação neste estudo, de acordo com os esclarecimentos que me foram prestados, como consta neste documento, do qual me foi entregue uma cópia.*

Nome: \_\_\_\_\_

(legível)

(assinatura)

Data: \_\_\_\_\_

# ADAPTAÇÃO DE UM DISPOSITIVO PARA AVALIAÇÃO DE DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

## CONSENTIMENTO INFORMADO SOBRE O ESTUDO

<b>Descrição sumária</b>	<p>Os doentes com insuficiência renal crónica apresentam níveis de <math>\text{NH}_3</math> no ar exalado superiores ao normal. Assim, se houvesse um dispositivo que permitisse essa avaliação de uma forma rápida e prática poder-se-ia planear os tratamentos de hemodiálise com maior segurança.</p> <p>Assim, nesta dissertação pretende-se desenvolver um dispositivo que integre um conjunto de sensores e que permita a avaliação do ar expirado e dos seus compostos voláteis.</p> <p>Dentre os compostos, interessará sobretudo identificar todos aqueles que estejam relacionados com a insuficiência renal, a insuficiência hepática, e a fisiologia do esforço, (medicina desportiva).</p>
<b>Objetivo</b>	<p>Adaptação de um dispositivo para análise dos compostos voláteis do ar exalado por doentes com insuficiência renal crónica de forma a permitir uma avaliação de rápida e prática no decorrer dos tratamentos de reposição (hemodialise).</p>
<b>Benefícios poderão advir para os participantes</b>	<p>Neste estudo os participantes apenas terão o benefício de contribuir para obtenção de mais dados relacionados com o estudo em causa contribuindo desta forma para conhecimento científico.</p>
<b>Riscos poderão advir para os participantes</b>	<p>Durante todo o estudo os participantes não terão qualquer tipo de risco associado uma vez que se trata da aplicação de um método não invasivo para o participante.</p>
<b>Critérios de inclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doente diagnosticado com insuficiência renal em terapia de substituição, nomeadamente hemodialise.</li> <li>○ O doente deve apresentar um índice de filtração glomerular inferior a 20 ml/min não doença sistémica com potencial impacto direto ou indireto na constituição do ar exalado ou sobre a produção ou composição da saliva.</li> <li>○ Os doentes deverão encontrar-se preferencialmente na faixa etária correspondente à idade adulta.</li> <li>○ O doente deverá apresentar preferencialmente um índice de massa corporal dentro do intervalo considerado ideal</li> <li>○ Todos os doentes deverão ser do mesmo género, género masculino.</li> </ul>

<b>Metodologia</b>	<p>O ensaio será realizado de acordo com a seguinte metodologia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ <u>Antes da hemodiálise</u><ul style="list-style-type: none"><li>I. Inicialmente será explicado o estudo e verificado o cumprimento dos critérios de inclusão, na qual resultará a ficha de dados do doente.</li><li>II. Após isso procede-se á medição e registo da concentração de NH<sub>3</sub> do ar que envolve o doente assim como ao registo da temperatura e humidade.</li><li>III. Em seguida pedira-se ao doente para realizar uma inspiração profunda e executar uma exalação completa e prolongada através do bocal conectado ao saco tedlar. Este processo será efetuado duas vezes.</li><li>IV. Por fim, será repetido o procedimento II.</li></ul></li><li>○ <u>Após a hemodiálise</u><ul style="list-style-type: none"><li>I. Procede-se á medição e registo da concentração de NH<sub>3</sub> do ar que envolve o doente assim como ao registo da temperatura e humidade.</li><li>II. Em seguida pedira-se ao doente para realizar uma inspiração profunda e executar uma exalação completa e prolongada através do bocal conectado ao saco tedlar. Este processo será efetuado duas vezes.</li><li>III. Por fim, será repetido o procedimento I.</li></ul></li></ul>
--------------------	--

# DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA AVALIAÇÃO DE DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

Número identificação	
----------------------	--

Data ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )

## 1. IDENTIFICAÇÃO

NOME COMPLETO:

GÉNERO

FEMININO \_\_\_

MASCULINO \_\_\_

DATA DE NASCIMENTO

 /  / 

ESTADO CIVIL

SOLTEIRO/A \_\_\_

CASADO/A \_\_\_

DIVORCIADO/A \_\_\_

IDADE

NACIONALIDADE

PROFISSÃO

## 2. DADOS

PESO

ALTURA

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

FUMADOR

SIM \_\_\_

NÃO \_\_\_

DESPORTISTA

SIM \_\_\_

NÃO \_\_\_

HORA DA ÚLTIMA REFEIÇÃO

ÚLTIMA REFEIÇÃO

PEQUENO ALMOÇO \_\_\_

ALMOÇO \_\_\_

LANCHE \_\_\_

JANTAR \_\_\_

CEIA \_\_\_

HORA DE INÍCIO HEMODIÁLISE

HORA DE TÉRMINO HEMODIÁLISE

DATA DE INÍCIO DA HEMODIÁLISE

 /  /

### 3. DADOS DAS AMOSTRAS (ANTES DO TRATAMENTO)

CONCENTRAÇÃO MÉDIA DE NH<sub>3</sub> DO MEIO ENVOLVENTE AO DOENTE

(NO DECORRER DA RECOLHA DA AMOSTRA)

UREIA NO SANGUE

CREATININA

POTÁSSIO

PRESSÃO ARTERIAL

BUN

TEMPERATURA CORPORAL

NOME DO FICHEIRO RELATIVO À 1º AMOSTRA

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO SACO DE RECOLHA

HORA DE RECOLHA DA 1º AMOSTRA

HORA DA ANÁLISE DA 1º AMOSTRA

CONCETRAÇÃO MÉDIA 1º AMOSTRA

NOME DO FICHEIRO RELATIVO À 2º AMOSTRA

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO SACO DE RECOLHA

HORA DE RECOLHA DA 2º AMOSTRA

HORA DA ANÁLISE DA 2º AMOSTRA

CONCETRAÇÃO 2º AMOSTRA

### 4. DADOS DAS AMOSTRAS (APÓS O TRATAMENTO)

CONCENTRAÇÃO MÉDIA DE NH<sub>3</sub> DO MEIO ENVOLVENTE AO DOENTE

(NO DECORRER DA RECOLHA DA AMOSTRA)

UREIA NO SANGUE

CREATININA

POTÁSSIO

PRESSÃO ARTERIAL

BUN

TEMPERATURA CORPORAL

NOME DO FICHEIRO RELATIVO À 3º AMOSTRA

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO SACO DE RECOLHA





## AUTORIZAÇÃO

**Assunto:** Pedido de autorização para o uso de imagem no estudo em questão

**Nome do Investigador:**

Mónica Patrícia Moreira Ferreira Gonçalves

**Título do projeto de Investigação:**

Adaptação de um dispositivo para a avaliação de doentes com insuficiência renal crónica

Eu \_\_\_\_\_  
autorizo o uso da minha imagem apenas para a elaboração de documentos  
relativos ao projeto acima mencionado.

Quaisquer fotografias tiradas não serão mantidas mais do que o tempo  
necessário e serão arquivadas e destruídas com segurança.

---

ASSINATURA

\_\_\_\_\_  
DATA



## AUTORIZAÇÃO

Para os devidos efeitos se informa que a aluna de mestrado em Tecnologia Biomédica – Instrumentação e Sinais Médicos do Instituto Politécnico de Bragança: Mónica Patrícia Moreira Ferreira Gonçalves, participou na recolha de amostras de ar exalado em pacientes no âmbito do tema da sua tese,

"Adaptação de um dispositivo para a avaliação de doentes com Insuficiência Renal Crónica"

(Dr Alfredo Loureiro)  
Director do Serviço Nefrologia IPO-Porto

7,11,2016

