

**Estabelecimento do Perfil Metabolómico Volátil da Urina e Saliva, como Estratégia Não-Invasiva, para a Detecção de Potenciais Biomarcadores de Diferentes Tipos de Cancro**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Carina Sousa Cavaco**

MESTRADO EM BIOQUÍMICA APLICADA



UNIVERSIDADE da MADEIRA

*A Nossa Universidade*

[www.uma.pt](http://www.uma.pt)

fevereiro | 2015

**Estabelecimento do Perfil Metabólico Volátil  
da Urina e Saliva, como Estratégia Não-Invasiva,  
para a Detecção de Potenciais Biomarcadores  
de Diferentes Tipos de Cancro**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Carina Sousa Cavaco**

MESTRADO EM BIOQUÍMICA APLICADA

ORIENTADOR

José de Sousa Câmara

CO-ORIENTADOR

Jorge Augusto Machado Pereira



# **Estabelecimento do perfil metabolómico volátil da urina e saliva, como estratégia não-invasiva, para a deteção de potenciais biomarcadores de diferentes tipos de cancro**

Tese submetida à UNIVERSIDADE DA MADEIRA com vista à obtenção do grau de mestre em Bioquímica Aplicada

**Carina Sousa Cavaco**

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor José de Sousa Câmara

Doutor Jorge Augusto Machado Pereira

FUNCHAL-PORTUGAL



## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor José S. Câmara, na qualidade de orientador e ao meu coorientador Doutor Jorge Pereira pela oportunidade, disponibilidade, apoio, opiniões e pela colaboração no esclarecimento de dúvidas que surgiram durante a realização deste trabalho.

Ao Centro de Química da Madeira (CQM) pelas condições fornecidas para a elaboração desta dissertação, à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pelo financiamento do projeto PEst-OE/QUI/UI0674/2014 (CQM, fundos do Governo Português) e da Rede Portuguesa de MS (RNEM/2014).

Aos serviços de Hemato-Oncologia do Centro Hospitalar do Funchal (CHF), nomeadamente ao Dr. Fernando Aveiro, às Enfermeiras-chefes Fátima e Pauline, a todos os enfermeiros e auxiliares pela disponibilidade e colaboração na recolha das amostras para este estudo.

Aos meus colegas, Catarina Silva, Rosa Perestrelo, Vera Alves, Margarida Ferreira, Enderson Rodriguez, Sandrina Teixeira e João Gonçalves por todo o apoio, disponibilidade, sugestões, colaboração e amizade. Quero agradecer especialmente ao Michael Caldeira pelo auxílio, disponibilidade, paciência e sugestões no tratamento estatístico dos dados.

À minha família, em particular aos meus pais, pelo incentivo, compreensão, apoio e por toda a dedicação.

E por fim, a todos os que de certa forma cooperaram para que este trabalho fosse elaborado, o meu sincero obrigado.

# Trabalhos Científicos

## Artigos

1. Silva C, **Cavaco C**, Perestrelo R, Pereira J, Câmara JS. Microextraction by Packed Sorbent (MEPS) and Solid-Phase Microextraction (SPME) as Sample Preparation Procedures for the Metabolomic Profiling of Urine. *Metabolites* 2014;4:71-97.
2. **Cavaco C**, Perestrelo R, Silva C, Aveiro F, Pereira J, Câmara JS. Establishment of the Saliva Volatome Profile as an Exploratory and Non-invasive Strategy to Find Potential Breast Cancer Biomarkers. *International Labmate* 2014;39:4-5.

## Posters

1. **Cavaco C**, Silva C, Perestrelo R, Aveiro F, Pereira J, Câmara JS. “Establishment of the saliva volatome profile as an exploratory and non-invasive strategy to find potential breast cancer biomarkers”; 38<sup>th</sup> International Symposium on Capillary Chromatography and 9<sup>th</sup> GCxGC Symposium; Riva del Garda, Italy; 18-23 May 2014.
2. **Cavaco C**, Silva C, Perestrelo R, Aveiro F, Pereira J, Câmara JS. “Establishment of the saliva volatome profile of breast cancer patients”; 30<sup>th</sup> International Symposium on Chromatography; Salzburg, Austria; 14-18 September 2014.
3. **Cavaco C**, Caldeira M, Aveiro F, Pereira J, Câmara JS. “A non-invasive sampling procedure combined with a powerful analytical strategy and multivariate analysis for detection of volatile metabolites potential lung cancer biomarkers”; XX Encontro Luso-Galego de Química; Porto, Portugal; 26-28 November 2014.
4. **Cavaco C**, Caldeira M, Aveiro F, Pereira J, Câmara JS. “Characterization of potential volatile lung cancer biomarkers in saliva using solid phase microextraction followed by gas chromatography coupled to mass spectrometry”; 1<sup>st</sup> Caparica Christmas Conference on Sample Treatment; Caparica, Portugal; 8-10 December 2014.

## Comunicações Orais

1. CQM Annual Meeting; Madeira, Portugal; January 31-1 February 2014.
2. 2<sup>nd</sup> HCV Project Meeting; Madeira, Portugal; 19-21 November 2014.
3. CQM Annual Meeting; Madeira, Portugal; 30-31 January 2015.

## Resumo

Com este trabalho pretendeu-se estabelecer o perfil metabolómico volátil de amostras de fluidos biológicos, nomeadamente saliva e urina, de pacientes com cancro da mama e do pulmão e de indivíduos saudáveis (grupo controlo), utilizando a Microextração em Fase Sólida em modo *headspace* (HS-SPME) seguida de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa (GC-MS). Efetuou-se a comparação entre os perfis voláteis dos grupos estudados com o objetivo de identificar metabolitos que possam ser considerados como potenciais biomarcadores dos tipos de cancro em estudo. De modo a otimizar a metodologia extrativa, HS-SPME, foram avaliados os diferentes parâmetros experimentais com influência no processo extrativo. Os melhores resultados foram obtidos com a fibra CAR/PDMS, usando um volume de 2 mL de saliva acidificada, 10% NaCl (m/v) e 45 minutos de extração a uma temperatura de  $37\pm 1^\circ\text{C}$ . Para a urina foi utilizada a mesma fibra, 4 mL de urina acidificada, 20% NaCl (m/v) e 60 minutos de extração a  $50\pm 1^\circ\text{C}$ .

Nas amostras de saliva e urina, foram identificados 243 e 500 metabolitos voláteis respetivamente, sendo estes pertencentes a diferentes famílias químicas. Posteriormente, utilizou-se a análise discriminante por mínimos quadrados parciais (PLS-DA) que permitiu observar uma boa separação entre os grupos controlo e oncológicos. Nas amostras salivares o grupo de pacientes com cancro da mama foi maioritariamente caracterizado pelo metabolito ácido benzeno carboxílico e o grupo de pacientes com cancro do pulmão pelo ácido hexanóico. Na urina o grupo de pacientes com cancro da mama foi maioritariamente caracterizado pelo metabolito 1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metilpropanoato e o grupo de pacientes com cancro do pulmão pelo *o*-cimeno.

Além da metodologia PLS-DA foi realizada a validação cruzada de monte carlo (MCCV) tendo-se obtido uma elevada taxa de classificação, sensibilidade e especificidade o que demonstra a robustez dos dados obtidos.

**Palavras-chave:** Saliva; Urina; Metabolitos Orgânicos Voláteis; Biomarcadores; HS-SPME; GC-MS

## Abstract

The aim of this work was to establish the volatile metabolomic profile of biological fluids, namely, saliva and urine, from patients with breast and lung cancer and healthy individuals (control group), using the technique Solid Phase Microextraction in Headspace Mode (HS-SPME) followed by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS). The comparison between the studies groups was realized in order to identify metabolites that might be considered as potential biomarkers of the studied types of cancer.

To optimize the extraction methodology, HS-SPME, several experimental parameters that influence the extraction process were evaluated. The best results were obtained with the CAR/PDMS fibre, using a volume of 2 mL of acidified saliva, 10% NaCl (w/v) and 45 minutes of extraction at  $37\pm 1^\circ\text{C}$ . For urine samples it was used the same type of fibre, 4 mL of acidified urine, 20% NaCl (w/v) and 60 minutes extraction at  $50\pm 1^\circ\text{C}$ .

In saliva and urine samples, 243 and 500 volatile metabolites belonging to different chemical families were identified, respectively.

Subsequently, partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) was applied and it was verified a good separation between the control and the oncologic groups. In saliva samples, the group of patients with breast cancer was mainly characterized by the metabolite benzene carboxylic acid and the group of patients with lung cancer by hexanoic acid. In urine, the group of patients with breast cancer was mainly characterized by the metabolite 1-[2-(isobutyryloxy)-1-methylethyl]-2,2-dimethylpropyl 2-methyl-propanoate and the group of patients with lung cancer by the *o*-cymene.

In addition, monte carlo cross validation (MCCV) was applied and the PLS-DA models obtained showed a high classification rate, sensitivity and specificity, which demonstrates the robustness of the obtained data.

**Keywords:** Saliva; Urine; Volatile Organic Metabolites; Biomarkers; HS-SPME; GC-MS

# Índice

Agradecimentos.....	3
Trabalhos Científicos .....	4
Resumo.....	5
Abstract .....	6
Índice de Figuras.....	9
Índice de Tabelas.....	11
Lista de Abreviaturas .....	12
1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1.    Causas do cancro.....	15
1.2.    O processo carcinogénico.....	17
1.2.1.    Iniciação .....	18
1.2.2.    Promoção.....	19
1.2.3.    Transformação maligna.....	19
1.2.4.    Progressão .....	20
1.3.    Métodos para a deteção do cancro .....	21
1.3.1.    Métodos Comuns.....	21
1.3.2.    Biomarcadores.....	23
1.3.2.1.    Biomarcadores na Urina.....	26
1.3.2.2.    Biomarcadores na Saliva.....	28
1.4.    Vias de síntese de marcadores.....	32
1.4.1.    Stress Oxidativo .....	32
1.4.2.    Peroxidação lipídica .....	34
1.4.3.    Oxidação de proteínas .....	37
1.4.4.    Oxidação de DNA.....	38
1.5.    Metodologias Analíticas.....	39
1.5.1.    Microextração em Fase Sólida .....	39
1.5.2.    Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de massa .....	43
1.6.    Análise Multivariada.....	48
2. EXPERIMENTAL .....	50
2.1.    Amostragem .....	50
2.2.    Metodologia Analítica.....	51
2.2.1.    Otimização dos parâmetros HS-SPME .....	51
2.2.2.    Preparação da amostra e Extração HS-SPME.....	51
2.2.3.    Condições para análise por GC-MS .....	52
2.3.    Análise Multivariada.....	52
3. RESULTADOS e DISCUSSÃO.....	54

3.1.	Otimização da HS-SPME para a extração de metabolitos voláteis presentes na saliva	54
3.1.1.	Seleção do tipo fibra.....	54
3.1.2.	Seleção do Tempo de Extração .....	55
3.1.3.	Seleção da Temperatura de Extração .....	56
3.1.4.	Influência da Força Iónica do meio.....	57
3.1.5.	Ajuste do pH da Amostra.....	58
3.1.6.	Efeito do Volume da Amostra.....	59
3.1.7.	Influência da Agitação .....	59
3.2.	Identificação de VOMs potenciais biomarcadores do cancro da mama e do pulmão ...	60
3.2.1.	Estabelecimento do padrão metabolómico volátil da saliva.....	61
3.2.2.	Análise Multivariada aplicada às amostras de saliva .....	69
3.2.2.1.	Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na saliva de pacientes com cancro da mama.....	69
3.2.2.2.	Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na saliva de pacientes com cancro do pulmão .....	71
3.2.3.	Estabelecimento do padrão metabolómico volátil da urina.....	74
3.2.4.	Análise Multivariada aplicada às amostras de urina .....	81
3.2.4.1.	Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na urina de pacientes com cancro da mama .....	81
3.2.4.2.	Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na urina de pacientes com cancro do pulmão.....	83
4.	CONCLUSÃO .....	87
5.	BIBLIOGRAFIA.....	90
6.	ANEXOS.....	102

## Índice de Figuras

<b>Figura 1-</b> Etapas do processo de carcinogénese: iniciação, promoção do tumor, conversão maligna e progressão tumoral .....	18
<b>Figura 2-</b> Etapas da peroxidação lipídica .....	35
<b>Figura 3-</b> Formação de produtos da peroxidação lipídica .....	36
<b>Figura 4-</b> Etapas do processo de extração por SPME.....	40
<b>Figura 5-</b> Principais componentes do GC-MS.....	45
<b>Figura 6-</b> Influência do tipo de fibra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis.....	55
<b>Figura 7-</b> Influência do tempo de extração na eficiência de extração dos metabolitos voláteis.....	56
<b>Figura 8-</b> Influência da temperatura de extração na eficiência de extração dos metabolitos voláteis .....	57
<b>Figura 9-</b> Influência da força iónica na eficiência de extração dos metabolitos voláteis.....	58
<b>Figura 10-</b> Influência do pH da amostra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis .	58
<b>Figura 11-</b> Influência do volume da amostra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis .....	59
<b>Figura 12-</b> Influência da agitação da amostra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis .....	60
<b>Figura 13-</b> Cromatogramas típicos do perfil metabolómico volátil da saliva de um indivíduo do grupo controlo (CTL) e de indivíduos com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).....	61
<b>Figura 14-</b> Valores das áreas médias por família química obtidos para o grupo controlo (CTL) e para pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP) .....	62
<b>Figura 15-</b> Valores das áreas médias dos metabolitos maioritários identificados no grupo controlo (CTL) e no grupo de pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).....	67
<b>Figura 16-</b> Cromatograma SIM do ácido acético (A), do ácido propanoico (B) e do ácido butanoico (C) dos grupos controlo e oncológicos.....	68
<b>Figura 17-</b> Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da saliva de pacientes com cancro da mama (CM) e de indivíduos saudáveis (CTL).....	70
<b>Figura 18-</b> Distribuição dos valores do $Q^2$ da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da saliva de pacientes com cancro da mama .....	71

<b>Figura 19-</b> Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e LV1 gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da saliva de pacientes com cancro do pulmão (CP) e de indivíduos saudáveis (CTL).....	72
<b>Figura 20-</b> Distribuição dos valores do $Q^2$ da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da saliva de pacientes com cancro do pulmão.....	73
<b>Figura 21-</b> Cromatogramas típicos do perfil metabolómico volátil da urina de um indivíduo do grupo controlo (CTL) e de indivíduos com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).....	74
<b>Figura 22-</b> Valores das áreas médias por família química obtidos para o grupo controlo (CTL) e para pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).....	75
<b>Figura 23-</b> Valores das áreas médias dos metabolitos maioritários identificados no grupo controlo (CTL) e no grupo de pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).....	79
<b>Figura 24-</b> Cromatograma SIM do furano (A), do dissulfureto de dimetilo (B) e do <i>p</i> -tert-butilfenol (C) dos grupos controlo e oncológicos.....	81
<b>Figura 25-</b> Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e LV1 gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da urina de pacientes com cancro da mama (CM) e de indivíduos saudáveis (CTL).....	82
<b>Figura 26-</b> Distribuição dos valores do $Q^2$ da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da urina de pacientes com cancro da mama.....	83
<b>Figura 27-</b> Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e LV1 gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da urina de pacientes com cancro do pulmão (CP) e de indivíduos saudáveis (CTL).....	84
<b>Figura 28-</b> Distribuição dos valores do $Q^2$ da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da urina de pacientes com cancro do pulmão.....	86

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1-</b> Resumo do número de amostras colhidas e estudadas por género, faixa etária, hábitos tabágicos e por neoplasia. ....	50
<b>Tabela 2-</b> Parâmetros utilizados na extração dos metabolitos voláteis da saliva dos indivíduos dos grupos controlo e oncológico por HS-SPME. ....	60
<b>Tabela 3-</b> Número de amostras analisadas e de metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva do grupo de controlo e de pacientes oncológicos. ....	61
<b>Tabela 4-</b> Metabolitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 85% ( $FO \geq 85\%$ ) presentes no grupo controlo, grupo do cancro da mama e do pulmão. ....	66
<b>Tabela 5-</b> Número de amostras analisadas e metabolitos voláteis detetados nas amostras urinárias dos grupos controlo e oncológicos. ....	74
<b>Tabela 6-</b> Metabolitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 85% ( $FO \geq 85\%$ ) presentes no grupo controlo, grupo dos pacientes cancro da mama e do pulmão.....	78
<b>Tabela A-</b> Médias Totais das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo controlo, do cancro da mama e do pulmão. ....	103
<b>Tabela B-</b> Médias Totais das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo controlo, do cancro da mama e do pulmão.....	110
<b>Tabela C-</b> Frequência de ocorrência dos metabolitos identificados nas amostras de saliva dos grupos controlo e oncológicos.....	122
<b>Tabela D-</b> Frequência de ocorrência dos metabolitos identificados nas amostras de urina dos grupos controlo e oncológicos.....	131
<b>Tabela E-</b> Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo controlo. ....	149
<b>Tabela F-</b> Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro da mama.....	153
<b>Tabela G-</b> Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro do pulmão. ....	173
<b>Tabela H-</b> Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo controlo. ....	179
<b>Tabela I-</b> Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro da mama.....	189
<b>Tabela J-</b> Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro do pulmão. ....	217

## Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Inglês	Português
5-OHmU	5-hydroxymethyluracil	5-hidroximetiluracil
8-OHdG	8-hydroxy-2' -deoxyguanosine	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina
8-OHGua	8-hydroxyguanine	8-hidroxiguanina
ACRV1	Acrosomal Vesicle Protein 1	Acrosomal Vesícula Proteína 1
BRCA1	Susceptible Gene for Breast Cancer Type 1	Gene Suscetível ao Cancro da Mama Tipo 1
BRCA2	Susceptible Gene for Breast Cancer Type 2	Gene Suscetível ao Cancro da Mama Tipo 2
CAR/PDMS	Carboxen-Polydimethylsiloxane	Carboxeno-Polidimetilsiloxano
CDKL3	Cyclin-Dependent Kinase-Like 3	Quinase Dependente de ciclinas
CHF	Hospital Center of Funchal	Centro Hospitalar do Funchal
CI	Chemical Ionization	Ionização Química
CYP	Cytochrome P450	Citocromo P450
CYP1B1	Cytochrome P450	Citocromo P450 1B1
Cys	Cysteine	Cisteína
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
DNA	Deoxyribonucleic Acid	Ácido Desoxirribonucleico
DVB	Divinylbenzene	Divinilbenzeno
DVB/CAR/PDMS	Divinylbenzene-Carboxen-Polydimethylsiloxane	Divinilbenzeno-Carboxeno-Polidimetilsiloxano
EI	Electron Impact Ionization	Ionização por Impacto Eletrónico
FAB	Fast atom bombardment ionization	Ionização por Bombardeamento de Átomos
FDA	Food and Drug Administration	Administração de Alimentos e Fármacos
GC	Gas Chromatography	Cromatografia gasosa
GC-MS	Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de massa
HER2/neu	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2	Recetor Tipo 2 do Factor de Crescimento Epidérmico Humano
His	Histidine	Histidina
HMF	5-(Hydroxymethyl)2- furaldehyde	5-(Hidroximetil) -2-furaldeído
HNE	Hydroxynonenal	Hidroxinonal
HS-SPME	Solid Phase Microextraction in Headspace Mode	Microextração em Fase Sólida em Modo <i>headspace</i>
IARC	International Agency for Research on Cancer	Agência Internacional para Pesquisa sobre Cancro
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Oncogene homólogo viral sarcoma de Kirsten
FO	Frequency of occurrence	Frequência de ocorrência
LV1	Latent variable 1	Variável Latente 1
LV2	Latent variable 2	Variável Latente 2
Lys	Lysine	Lisina
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization	Ionização por Dessorção da Matriz por Laser
MBD3L2	Methyl-CpG Binding Domain	Proteína do Domínio de Ligação a

	Protein 3-Like 2	Metil-CpG-3
MCCV	Monte Carlo Cross Validation	Validação Cruzada De Monte Carlo
MDA	Malondialdehyde	Malondialdeído
Met	Methionine	Metionina
MS	Mass spectrometry	Espectrometria de massa
MVA	Multivariate analysis	Análise Multivariada
PA	Polyacrylate	Poliacrilato
PCA	Principal Component Analysis	Análise por Componentes Principais
PCB	Polychlorinated Biphenyl	Bifenilos Policlorados
PDMS	Polydimethylsiloxane	Polidimetilsiloxano
PDMS/DVB	Polydimethylsiloxane-Divinylbenzene	Polidimetilsiloxano-Divinilbenzeno
PEG	Polyethylene glycol	Polietilenoglicol
PLS-DA	Partial Least Squares Discriminant Analysis	Análise Discriminante Por Mínimos Quadrados Parciais
PTEN	phosphatase and tensin homolog	Fosfatase e homólogo da tensina
RNA	Ribonucleic acid	Ácido ribonucleico
RNS	Reactive Nitrogen Species	Espécies Reativas de Azoto
ROS	Reactive Oxygen Species	Espécies Reativas de Oxigénio
SIDA	Acquired Immunodeficiency Syndrome	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SIM	Simple Ion Monitoring	Monitorização por Ião Simples
SPME	Solid Phase Microextraction	Microextração em Fase Sólida
STK11/LKB1	Serine/Threonine Kinase 11	Serina / Treonina-Kinase 11
Tg	Thymine glycol	Timina glicol
TOF	Time Of Flight Analyzer	Analizador Tempo de Voo
TP53	tumor protein p53	Proteína tumoral p53
VOMs	Volatile Organic Metabolites	Metabolitos Orgânicos Voláteis
WHO/ OMS	World Health Organization	Organização Mundial de Saúde

# 1. INTRODUÇÃO

O cancro designa um grupo de patologias caracterizadas pelo desenvolvimento anormal de células para além dos seus limites naturais [1, 2]. Algumas destas patologias são malignas e as células geradas podem invadir tecidos ou órgãos e formar metástases noutras partes do corpo, onde estabelecem áreas secundárias de crescimento. Este crescimento incontrolado pode resultar de mutações que ocorrem em genes reguladores da proliferação, diferenciação e da sobrevivência de células no organismo [1]. Devido a estas alterações, as células malignas deixam de responder a sinais que regulam o crescimento das células normais [1, 2].

Apesar dos esforços globais para diminuir a incidência desta doença, o cancro tornou-se uma das principais causas de morte nos últimos 50 anos [2, 3]. Todos os anos as doenças cancerígenas provocam milhões de mortes em todo o mundo, sendo uma das principais origens de morbilidade e mortalidade prematura nos países desenvolvidos [4, 5]. Para além disto, o cancro é, após as doenças cardiovasculares, a causa de morte mais comum na população mundial [2, 3].

Nos países desenvolvidos os cancros mais prevalentes são o do pulmão, o da próstata e o colorrectal, nos homens, enquanto que nas mulheres os cancros da mama, do pulmão e o colorrectal, são os mais comuns [6, 7]. Nestas, o cancro da mama é particularmente comum, sendo por isto, extremamente importante efetuar a sua deteção precoce em mulheres com risco aumentado de desenvolver esta neoplasia [7-9]. O rastreio realizado através da mamografia, em mulheres sem sintomas, pode reduzir a mortalidade em cerca de 20-30%. Contudo, a falta de marcadores tumorais seletivos e específicos para esta doença origina muitos problemas no diagnóstico molecular nos estadios iniciais, na avaliação do efeito curativo, no prognóstico e na monitorização da recorrência, metástase e bioterapia [10].

O cancro do pulmão é a principal causa de morte provocada por neoplasia nos países industrializados. Em cada ano afeta a vida de 1,2 milhões de pessoas e o seu prognóstico é bastante mau. Dos pacientes diagnosticados com esta doença, apenas 14% sobrevivem mais de cinco anos [8, 11-13]. Em 2008, dos casos diagnosticados mundialmente com cancro, a taxa de mortalidade mais elevada foi referente exatamente ao cancro do pulmão, com taxas de 31% para o sexo masculino e 26% para o sexo feminino [6].

Nas últimas décadas surgiram várias terapias para combater o cancro. Porém, as taxas de sobrevivência continuam baixas, especialmente em pacientes nos quais a neoplasia é detetada numa fase avançada. Isto está relacionado com o facto de no momento do rastreio,

muitos dos pacientes já terem desenvolvido colónias metastáticas não visíveis. Nos casos de cancro da mama, pulmão, cólon, próstata e do ovário, por exemplo, tal ocorre em mais de 60% dos pacientes [2].

A deteção do cancro num estadio inicial, quando o tumor ainda está circunscrito, é essencial para um tratamento eficaz, melhora consideravelmente o prognóstico do paciente. Além disso, permite o controlo da neoplasia em casos de risco elevado e minimiza e aperfeiçoa a intervenção terapêutica [2, 3, 5, 7, 8, 14]. Deste modo é importante implementar programas de rastreio eficazes na população de modo a reduzir a mortalidade. O cancro do pulmão é um exemplo de uma neoplasia que se for detetada precocemente pode ser curada através da cirurgia [4, 11, 15], melhorando consideravelmente o seu prognóstico. No entanto, dada a ausência de sintomas específicos ou biomarcadores eficazes nos estádios iniciais, a maioria dos casos de cancro do pulmão é detetada em estados avançados [13]. As técnicas para o rastreio precoce possuem um grande potencial na luta contra o cancro, especialmente quando usadas em combinação com novas terapias que utilizam agentes antiangiogénicos, anticorpos monoclonais e vacinas [11, 12, 15]. Por exemplo, em Abril de 2010 a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou uma vacina, Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>), para o tratamento do cancro da próstata [16]. A Sipuleucel-T é uma vacina formulada para estimular uma resposta imune em relação às células do cancro da próstata, ou seja, esta utiliza o sistema imunitário do próprio paciente para reconhecer e combater o cancro [17]. Em homens com cancro da próstata com ou sem sintomas, a Sipuleucel-T prolonga a sobrevivência em 4,1 meses, comparando com pacientes tratados com placebo (fármaco ou procedimento inerte que apresenta efeitos terapêuticos devido aos efeitos psicológicos da crença do paciente de que está a ser tratado [18]). Ao fim de três anos, a proporção de pacientes sobreviventes e tratados com esta vacina foi 50 % mais elevada do que no grupo tratado com placebo [17]. Devido ao seu baixo perfil de toxicidade e via de administração controlável, o sucesso da Sipuleucel-T como primeira vacina terapêutica utilizada contra o cancro origina padrões novos e empolgantes para o cancro da próstata e para outros tipos de cancro [16].

## **1.1. Causas do cancro**

Embora a etiologia das diferentes formas de cancro não esteja totalmente caracterizada, os fatores conhecidos e responsáveis pelo seu desenvolvimento são genericamente classificados como exógenos e endógenos. No primeiro grupo estão incluídos os hábitos nutricionais (conservação e preparação de alimentos), estilo de vida, agentes físicos (radiação ionizante e não ionizante), compostos químicos (naturais e sintéticos) e agentes biológicos

(*Helicobacter pylori*, vírus de Epstein-Barr, vírus linfotrópico T I e II humano, vírus do papiloma humano, vírus da hepatite B e os parasitas *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis vivarium*). Hábitos de vida pouco saudáveis, como o consumo excessivo de álcool e de tabaco e a ingestão de determinados alimentos contaminados por micotoxinas são responsáveis pela maior incidência de determinados tipos de neoplasias. Os fatores endógenos incluem danos no sistema imunológico, inflamação causada por etiologia incerta (por exemplo, colite ulcerativa e pancreatite), componente genética, idade, equilíbrio endócrino, condição fisiológica e raça [19-21].

Existem vários fatores de risco aumentado para o desenvolvimento de cancro da mama, estando os principais relacionados com o sistema hormonal, a dieta (obesidade e o consumo de álcool) e a inatividade física [22, 23]. Outros fatores incluem a herança genética e mutações com maior suscetibilidade, o aumento da idade, a exposição a radiação ionizante, e a doença benigna da mama. Considerando a suscetibilidade genética, existem dois genes tradicionalmente associados ao cancro da mama: o BRCA1 e o BRCA2. A ocorrência de mutações em qualquer um destes genes aumenta o risco de desenvolver cancro da mama de 60% até 85%. Mutações nos alelos de outros genes de suscetibilidade, tais como o TP53, PTEN e o STK11/LKB1, são responsáveis por um número menor de casos de cancro da mama. A suscetibilidade genética é, no entanto, um fator de risco com uma relevância muito limitada pois as mutações nos genes BRCA1 e o BRCA2 são responsáveis por apenas cerca de 3% de todos os cancros da mama [24]. Nas mulheres dos países desenvolvidos, as taxas referentes a esta neoplasia têm vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, o que poderá estar relacionado com o aumento do tabagismo neste género [25].

Diversos fatores ambientais, que incluem a exposição a xenobióticos e a campos eletromagnéticos, dieta e estilo de vida, têm sido objeto de inúmeros estudos acerca do seu efeito no desenvolvimento de cancro (revisto em [26]). Por exemplo, uma dieta rica em gordura e proteínas animais conduz a uma síntese aumentada de estrogénio. Uma vez que os estrogénios possuem um anel benzénico, estes podem tornar-se fatores cancerígenos endógenos e contribuir para uma maior prevalência de diferentes formas de cancro, como o da mama [27, 28].

A IARC (*International Agency for Research on Cancer*) classificou, em 2007, o trabalho em turnos noturnos como um potencial fator de risco, principalmente para o cancro da mama. Tal classificação tem por base a supressão da produção de melatonina provocada pela exposição à luz durante a noite e os subsequentes distúrbios no ritmo do ciclo circadiano. Desta forma ocorre um aumento das hormonas sexuais (estradiol, estrona,

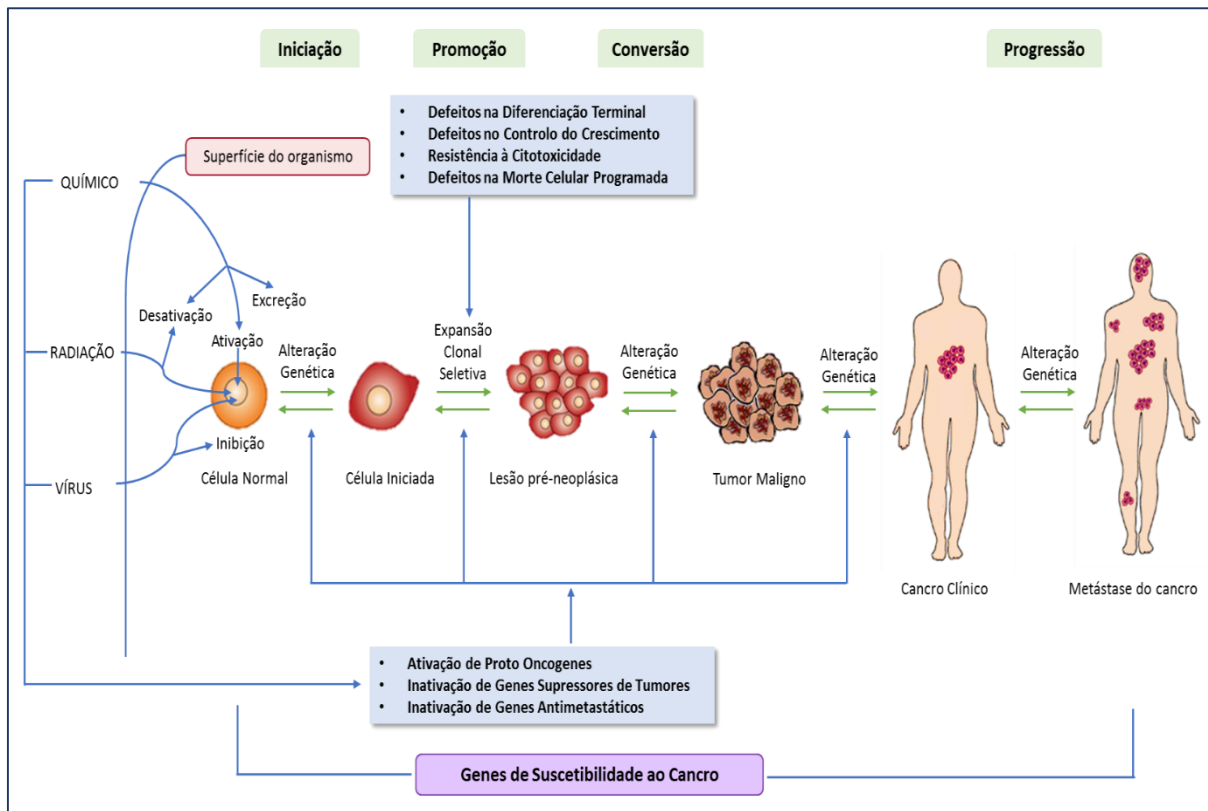
progesterona e prolactina) e assim, o risco de desenvolver cancro da mama poderá aumentar. Adicionalmente, as mudanças de comportamento, do estilo de vida e do distúrbio no sono devem ser consideradas, pois estas alterações também podem contribuir para o aumento do risco de cancro da mama nos trabalhadores noturnos [29].

Em relação ao cancro do pulmão, pode dizer-se que a sua incidência está relacionada tanto com o ambiente, como com a genética. Um dos principais fatores de risco é o tabagismo pois, em média, a probabilidade de desenvolver este tipo de neoplasia é mais elevada nos fumadores [30]. Nos países desenvolvidos, o tabagismo é responsável por mais de 80% de todos os cancros do pulmão. Nos Estados Unidos, estima-se que 24% dos homens fumadores poderão desenvolver esta neoplasia e na Índia, cerca de dois terços de todos os pacientes com cancro do pulmão são fumadores [25]. Num estudo realizado na China, o risco de cancro do pulmão foi de duas a quatro vezes superior em pacientes fumadores [25]. A preponderância do tabagismo como fator de risco para cancro do pulmão não é surpreendente, uma vez que no fumo do tabaco encontram-se mais de 4000 substâncias químicas, incluindo aproximadamente 200 substâncias mutagénicas e carcinogénicas. Além do dióxido de carbono e do monóxido de carbono, que são os principais componentes do fumo do tabaco, foram detetados hidrocarbonetos aromáticos policíclicos altamente cancerígenos, fenóis, aldeídos, cetonas, aminas aromáticas, alcenos voláteis, N-nitrosaminas, metais e outros compostos orgânicos [6].

## **1.2. O processo carcinogénico**

Do ponto de vista clínico, os cancros são divididos em tumores benignos e malignos. Nos tumores benignos ocorre um crescimento lento e estão envolvidas diversas células, ao passo que nos tumores malignos verifica-se um crescimento rápido acompanhado frequentemente pela formação de metástases [6].

A carcinogénese é normalmente caracterizada por quatro etapas sequenciais: iniciação, promoção, transformação maligna e progressão (**Figura 1**) [31, 32].



**Figura 1-** Etapas do processo de carcinogênese: iniciação, promoção do tumor, conversão maligna e progressão tumoral (adaptado de [31]).

Atualmente é reconhecido que a carcinogênese requer a conversão maligna de células hiperplásicas do estado benigno para o estado maligno e que a invasão e a metastização são manifestações de alterações genéticas e epigenéticas posteriores [31].

### 1.2.1. Iniciação

A iniciação do tumor resulta de um dano genético irreversível. Para que as mutações se acumulem, estas deverão surgir de células que possuam a capacidade de proliferar e sobreviver no organismo [31]. Nesta etapa, um agente carcinogénico interage com o DNA, produzindo uma modificação na sua estrutura. Na maioria das vezes, isto ocorre através da formação de um aduto entre o carcinogénico e um nucleótido do DNA [31, 32]. Se o genoma for replicado antes das enzimas corrigirem o erro, a enzima DNA polimerase pode replicar esse erro e fixá-lo permanentemente no genoma, tornando-o um erro hereditário. No caso dos adutos, isto implica a inserção de um nucleótido incorreto na cadeia de DNA oposta ao dano. A grande maioria destas incorporações é neutra para a célula. No entanto, em determinadas circunstâncias, se a alteração ocorrer na sequência que codifica uma proteína reguladora do crescimento, poderá originar nessa célula uma vantagem seletiva. Essas circunstâncias incluem a exposição a uma classe de compostos conhecidos como promotores [32].

### **1.2.2. Promoção**

A promoção do tumor compreende a expansão clonal seletiva de células iniciadas. Dado que a taxa de acumulação de mutações é proporcional à taxa de divisão celular, a expansão clonal de células iniciadas produz uma população maior de células que estão em risco de sofrer mais alterações genéticas e conversão maligna. Esta etapa é representada pelos promotores.

Os promotores tumorais são agentes não mutagênicos (não interagem diretamente com o DNA). No entanto são capazes de originar proliferação celular em tecidos vulneráveis, ou seja, em tecidos que sofreram a ação de agentes mutagênicos [33]. Estes agentes são caracterizados pela sua capacidade de reduzir o período de latência para a formação do tumor, ou por aumentar o número de tumores formados nesse tecido [31, 32]. Os promotores tumorais podem ser químicos específicos, misturas complexas de químicos, agentes biológicos ou hormonas. Estes podem incluir a dioxina, o peróxido de benzoflora, lactonas macrocíclicas, dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), fenol, sacarina, triptofano, bifenilos policlorados (PCB), estrógenos e outras hormonas, luz ultravioleta e outros [31, 34, 35].

É possível que os promotores sejam preferencialmente selecionados ou que estimulem a proliferação de células iniciadas para formar vários tumores benignos ou lesões hiperplásicas. O efeito da promoção é reversível, e a remoção dos promotores resulta no desaparecimento dos clones das células que estão em expansão ou dos nódulos hiperplásicos. Com isto, os promotores não são considerados genotóxicos, isto é, não possuem a capacidade de induzir alterações ou mutações hereditárias [32].

### **1.2.3. Transformação maligna**

A transformação maligna refere-se à conversão de uma célula pré-neoplásica numa célula com um fenótipo maligno. No entanto este processo requer várias alterações genéticas. A conversão das células iniciadas para o estado maligno é acelerada de modo proporcional à taxa da divisão celular e à quantidade de células em divisão no tumor benigno ou na lesão pré-neoplásica. Além disso, esta transformação maligna pode ser acelerada pela exposição das células pré-neoplásicas a agentes causadores de danos no DNA, podendo ser mesmo mediado pela ativação de proto-oncogenes e pela inativação de genes supressores de tumores [31].

Um exemplo de um gene supressor de tumores é o TP53. Este está localizado no braço curto do cromossoma 17 e codifica a proteína p53, um fator de transcrição ativado por uma grande variedade de tensões celulares, incluindo danos no DNA. Esta proteína ativada liga-se

a regiões reguladoras de genes alvo de modo a iniciar a interrupção do ciclo celular, a reparação do DNA e a apoptose. Se ocorrerem mutações na p53, esta perde a sua função e a sua capacidade de controlar a proliferação celular e de efetuar a reparação do DNA, provocando o aparecimento de células geneticamente instáveis [36].

#### **1.2.4. Progressão**

Na progressão, um segundo evento ou uma série de eventos genéticos permite o crescimento seletivo de células de iniciação ou de alguma forma aumenta a probabilidade de uma célula tornar-se neoplásica. Para além disto, ocorre a expressão do fenótipo maligno e há tendência das células já malignas adquirirem progressivamente características mais agressivas [31, 32].

Esta etapa da carcinogénese fornece o impulso para a conversão dos adenomas benignos em invasivos e por último em neoplasias metastáticas. Estas alterações podem resultar de exposições adicionais ao carcinogéneo, de mutações espontâneas ou ainda de instabilidades genómicas. Independentemente do mecanismo, o resultado consiste numa alteração irreversível da célula que permite a expressão do fenótipo neoplásico. Com base nesta teoria, um carcinogéneo “completo” é um agente capaz de fornecer um dano inicial, promover o crescimento de células alteradas e de gerar lesões durante a progressão, tudo isto através de uma única ou de várias exposições [32].

A metastização envolve a capacidade das células tumorais em libertar proteases que permitam a invasão para outros pontos diferentes da localização do tumor primário. Uma característica do fenótipo maligno é a instabilidade genética e o crescimento descontrolado. Neste processo podem ocorrer alterações genéticas adicionais, incluindo a ativação de proto-oncogenes e a perda funcional de genes supressores de tumores, como referido anteriormente. A perda da função de genes supressores de tumores normalmente envolve mutações pontuais num alelo e a perda de um segundo alelo por deleção, eventos recombinantes, ou por não disjunção cromossómica. Estes fenómenos conferem às células uma vantagem no crescimento assim como a capacidade para a invasão regional e por último a propagação metastática distante. O que parece ser um fator determinante é a acumulação destas mutações, e não a ordem ou etapa da tumorigénese na qual ocorrem [31].

## **1.3. Métodos para a deteção do cancro**

### **1.3.1. Métodos Comuns**

O rastreio envolve testes e exames que são utilizados para detetar patologias em pessoas que não têm sintomas, por exemplo alguns tipos de cancro como o cancro da mama, o cancro colorrectal, cancro cervical, cancro uterino, cancro da próstata e por fim o cancro do pulmão, podem ser detetados antes de aparecerem os sintomas [37, 38]. O rastreio é importante pois auxilia os médicos a diagnosticar e a tratar precocemente alguns tipos de tumores [37]. Além disso, para o sucesso do tratamento contra o cancro é fundamental efetuar um diagnóstico precoce em conjunto com métodos de rastreio efetivos [6]. O diagnóstico do cancro, por sua vez, envolve testes e procedimentos para confirmar a presença da doença e identificar o tipo de tumor, a sua localização, extensão e estadio [39].

Atualmente os ensaios de rastreio mais utilizados focam-se principalmente em métodos imagiológicos. Nestas metodologias estão incluídas a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, a endoscopia, a ultrassonografia, a tomografia por emissão de positrões ou de fotão único e a mamografia. Estes métodos apresentam várias desvantagens, tais como serem demorados e desconfortáveis para os pacientes, requerem pessoal médico qualificado, dispositivos caros e são suscetíveis de gerarem falsos positivos e falsos negativos [40-42]. Desta forma, as técnicas imagiológicas nem sempre são suficientes para obter uma discriminação eficaz entre pacientes oncológicos e indivíduos saudáveis [7]. Além disso, em termos epidemiológicos, o impacto do rastreio por tomografia computadorizada na mortalidade causada por cancro do pulmão, por exemplo, é ainda incerto [43]. Por outro lado, os métodos de rastreio como a colonoscopia para o cancro do cólon e a mamografia para cancro da mama são seguros, mas estes métodos estão longe de ser ideais. No primeiro caso, a colonoscopia é invasiva e desagradável para o paciente e, no segundo, a mamografia utiliza raios -X, que podem provocar mutações no DNA induzidas pela radiação. Além disso, a qualidade da imagem depende da estrutura da mama e por isso não é aplicável a certos segmentos da população, tais como jovens com fatores de risco elevados (mulheres jovens com uma história familiar de cancro da mama e / ou mutações no gene BRCA) e em mulheres com tecido mamário denso [2, 7].

A falta de marcadores tumorais seletivos e específicos para o cancro da mama origina problemas no seu diagnóstico molecular nos estadios iniciais, na avaliação do efeito curativo, prognóstico e acompanhamento da recorrência, metástase e bioterapia. Impõe-se o

desenvolvimento de técnicas mais sensíveis e específicas uma vez que os melhores desfechos clínicos estão associados à detecção precoce [10].

As técnicas de diagnóstico atualmente disponíveis para o cancro da mama incluem, entre outros, o exame de detecção direta da citomorfologia de células descamadas, a análise molecular de biomarcadores tumorais do fluido aspirado do mamilo ou da lavagem ductal e a biópsia. Estes métodos são demorados, dolorosos para os pacientes e requerem pessoal médico qualificado [44].

Como referido anteriormente, as doenças da mama são diagnosticadas através de técnicas de imagem, tais como a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética em combinação com biópsias. Contudo, a precisão destes métodos para diagnosticar condições benignas da mama em mulheres com idade inferior a 50 anos não é a ideal. A precisão da mamografia não é a mais indicada para o diagnóstico de condições benignas da mama, uma vez que estas ocorrem principalmente em mulheres mais jovens [14].

A ressonância magnética tem uma alta sensibilidade para doenças da mama, mas tem uma especificidade mais baixa do que a mamografia, levando muitas vezes a um diagnóstico falso positivo e sujeitando mulheres saudáveis a biópsias desnecessárias e a outros testes invasivos [14].

Em relação ao cancro do pulmão, atualmente, o diagnóstico desta neoplasia é realizado a partir de uma biópsia de um nódulo ou massa do pulmão encontrada durante a avaliação dos sintomas. A avaliação dos nódulos tem um custo elevado, necessitando geralmente de uma série de imagens, provocando deste modo ansiedade no paciente [45].

A citologia da expectoração, a radiografia ao tórax e a tomografia computadorizada são outras ferramentas de rastreio para o cancro do pulmão. No entanto, estas não têm contribuído, a nível mundial, para a diminuição das taxas de mortalidade provocadas por cancro do pulmão, tanto em populações fumadoras como em ex-fumadoras, sendo por isso métodos de rastreio de fiabilidade limitada. Isto porque para um método de rastreio ser bem-sucedido, a sua aplicação deve reduzir a mortalidade, e além disso deverá possuir uma boa sensibilidade, especificidade e disponibilidade a custos razoáveis [4].

A tomografia torácica computadorizada apresenta uma sensibilidade bastante maior que a radiografia, sendo capaz de detetar nódulos substancialmente menores (3 vs <0,5 cm de diâmetro) [4]. Desta forma, uma tomografia torácica computadorizada anual poderia detetar o cancro do pulmão numa fase inicial e esta detecção precoce aumentaria a taxa de sobrevivência dos pacientes. No entanto, este rastreio é caro e os riscos associados à radiação envolvida podem superar os seus benefícios. Por esta razão, e uma vez que a cirurgia curativa

é eficaz apenas em pacientes diagnosticados precocemente, os investigadores têm estudado biomarcadores para o cancro do pulmão, e não só, que possam conduzir ao seu diagnóstico precoce [4, 46].

### **1.3.2. Biomarcadores**

Em termos gerais, os biomarcadores são moléculas biológicas encontradas no sangue, noutros fluidos corporais ou em tecidos. São sinais indicadores de um processo biológico normal ou de uma perturbação resultante de uma doença ou da sua progressão, tais como o cancro, e ainda podem indicar respostas farmacológicas relativas a uma intervenção terapêutica [42, 47-49].

Tipicamente, os biomarcadores diferenciam um paciente afetado de uma pessoa saudável, pois nas células cancerígenas certas moléculas são expressas de modo distinto das células normais, e os seus níveis alterados podem ser medidos a fim de estabelecer uma correlação com a fase (ou estadio) da doença. Um biomarcador também poderá indicar um conjunto de alterações, como a expressão de genes, características proteómicas e metabolómicas específicas, etc. Estas alterações podem ter origem numa série de fatores, incluindo mutações na linha germinativa ou somática, alterações da transcrição e modificações pós-traducionais. Existem diversos tipos de biomarcadores, que podem incluir proteínas (por exemplo, uma enzima ou um recetor), ácidos nucleicos (microRNAs e outros RNAs não-codificantes), anticorpos, péptidos e outros. Os biomarcadores podem ser detetados na circulação sanguínea (sangue, soro, ou plasma) ou em excreções ou secreções (fezes, urina, saliva, ou secreção do mamilo). Estas amostras podem ser avaliadas facilmente, de forma não invasiva, e processadas em série [3, 47, 48].

O desenvolvimento da genómica, da proteómica e da patologia molecular proporcionou uma expansão rápida do estudo do cancro e de potenciais biomarcadores com valor clínico [41]. As amostras de sangue, saliva e urina incluem muitas classes de moléculas, tais como proteínas, antígenos específicos de tumores, anticorpos anti-tumorais, peptídeos específicos de células, vários produtos metabólicos e fenómenos epigenéticos (DNA hipermetilado, RNA e a expressão de genes específicos) [3, 12]. Estas moléculas poderiam ser potenciais candidatas a biomarcadores do cancro, mas, como destaca Matsumura *et al* [50], nenhum biomarcador identificado até à data tem mostrado a sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade adequadas para ser utilizado na deteção e monitorização do desenvolvimento do cancro.

Os biomarcadores podem ser utilizados para a avaliação de pacientes em várias situações clínicas, incluindo a estimativa de desenvolver a doença, o rastreio para cânceros primários ocultos, a distinção de lesões benignas de resultados malignos ou um tipo de tumor maligno de outro, a determinação do prognóstico e a previsão para os pacientes diagnosticados com cancro, a monitorização da doença, e ainda a deteção de recorrência ou a determinação da resposta ou progressão à terapia. Por exemplo, uma mulher com um histórico familiar de cancro do ovário pode efetuar testes genéticos para determinar se é portadora de uma mutação na linha germinativa, tais como o gene BRCA1, que é responsável pelo aumento do risco de desenvolver cancro da mama e / ou do ovário. Se for portadora desta mutação, a paciente poderá optar por um rastreio mais intensivo, pela quimioprevenção com tamoxifeno, ou pela mastectomia bilateral profilática (cirurgia na qual são removidos ambos os seios) e / ou salpingo-ooforectomia bilateral (cirurgia que envolve a remoção dos ovários e das trompas de Falópio) e assim diminuir o risco de desenvolver a neoplasia [47, 51].

Uma das estratégias na busca de marcadores do cancro é a identificação de compostos que estejam ausentes ou em concentrações anómalas em pacientes com cancro relativamente a outros pacientes ou pessoas saudáveis. Neste sentido, alguns estudos sugerem que a partir de pacientes com patologias podem ser obtidos padrões de metabolitos característicos. A principal finalidade é identificar um biomarcador, ou um conjunto de biomarcadores, que melhor forneçam informação para a avaliação (medicina preventiva), para o diagnóstico precoce, prognóstico de uma doença e seleção do tratamento médico [42, 49, 52].

Os metabolitos orgânicos voláteis de baixo peso molecular (VOMs) são uma classe promissora de biomarcadores para o cancro. Vários estudos mostraram que os perfis voláteis de pacientes com cancro do pulmão podem ser discriminados dos perfis de indivíduos saudáveis. Num estudo realizado por Song *et al* [53], por exemplo, no qual foi utilizada a técnica de microextração em fase sólida (SPME) seguida de cromatografia em fase gasosa (GC), ficou demonstrado que os compostos 1-butanol e 3-hidroxi-2-butanona foram encontrados em concentrações significativamente maiores no ar exalado de pacientes com cancro do pulmão em comparação a indivíduos saudáveis. Este e outros estudos semelhantes têm contribuído para o desenvolvimento de diferentes métodos para analisar os metabolitos voláteis e compará-los entre indivíduos saudáveis e pacientes, com cancro, por exemplo [3, 6, 54].

Os VOMs são biomarcadores importantes de processos inflamatórios e oxidativos de origem antropogénica e biológica. De acordo com a definição da Organização Mundial de

Saúde (OMS, WHO na sigla inglesa), os VOMs são classificados como voláteis de acordo com o seu tempo de retenção (min) e o seu ponto de ebulição (50°C-250°C). Assim, englobam um grupo de moléculas com diferentes características físicas, químicas e toxicológicas, tais como alcanos, alcenos, cetonas, hidrocarbonetos halogenados, aldeídos, ésteres, hidrocarbonetos insaturados, terpenos, álcoois, e compostos aromáticos [8, 55].

A origem metabólica e a função fisiológica da maior parte dos VOMs ainda não são totalmente conhecidas. Estes compostos têm origem numa variedade de vias bioquímicas endógenas e de fontes exógenas (ambiental, estilo de vida, agentes biológicos), porém as vias metabólicas que estarão na sua origem ainda não estão completamente caracterizadas. Estes compostos são produzidos durante os diferentes processos bioquímicos que ocorrem nos organismos vivos e podem ser provenientes de alimentos, do ar inalado ou absorvidos pela pele. Apenas o primeiro grupo (endógenos) pode ser considerado como um marcador de patologias. Alguns dos marcadores endógenos são derivados do ácido mevalónico da via de síntese de colesterol (hidrocarbonetos insaturados, como o isopreno), do metabolismo da glicose (acetona) e do oxigénio livre proveniente da peroxidação lipídica de ácidos gordos (aldeídos e hidrocarbonetos saturados lineares e ramificados). Vários estudos apontam os aldeídos heptanal e hexanal, como característicos de pacientes com cancro da mama ou do pulmão [56-58]. A acetona é um dos compostos mais abundantes na respiração e um marcador metabólico importante [59]. Este composto é formado pela descarboxilação do acetoacetato, que deriva da lipólise ou peroxidação lipídica [5]. Num estudo efetuado por Machado *et al* [60], a acetona apresentou padrões alterados em amostras de ar exalado de pacientes com cancro do pulmão. Poli *et al* [61] chegaram à conclusão de que na respiração de pacientes com cancro do pulmão, a concentração de isopreno foi superior do que no grupo controlo. No entanto, tendo em conta as várias fontes e situações que podem originar alterações nos níveis de acetona e de isopreno nas amostras biológicas, estes compostos dificilmente poderão ser considerados biomarcadores específicos para o cancro. Assim, são necessárias pesquisas adicionais para determinar quais os metabolitos originados pelo tumor, quais os que provêm de processos metabólicos normais e os que podem regular o crescimento do tumor [3].

Segundo Amann *et al* [62] citado em Peng *et al* [7], a análise dos VOMs que estão associados ao cancro é uma área de diagnóstico médico promissora que tem despertado o interesse científico, pois trata-se de um método não-invasivo e de baixo custo, podendo ser repetido as vezes necessárias. O princípio que está por de trás desta abordagem baseia-se na biologia celular da célula, já que o crescimento tumoral, como referido anteriormente, é

acompanhado por alterações em genes e/ou em proteínas que podem levar à peroxidação de componentes da membrana celular e, conseqüentemente, à emissão de VOMs [5, 63].

### **1.3.2.1. Biomarcadores na Urina**

Ao longo da história, a urina tem sido um indicador importante da saúde. Hipócrates (460-355 a.C.) começou a utilizar a urina como uma ferramenta de diagnóstico de doenças e supôs que a urina era um filtrado dos humores. Galen (129-200 d.C.) definiu a urina como um filtrado do sangue e utilizou a urina para descrever determinadas doenças que hoje em dia são conhecidas por diabetes mellitus e insuficiência renal. Atualmente a análise da urina é uma ferramenta de diagnóstico muito utilizada na análise física, química e microscópica [64].

A urina é considerada uma potencial fonte de biomarcadores voláteis. O seu perfil volátil é influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos como a variação genética, a dieta, a ingestão de líquidos, hábitos e variações diárias. Em adição, os métodos de recolha dos VOMs e as condições cromatográficas podem alterar os perfis voláteis urinários [12, 65].

Muitos dos compostos detetados na urina são metabolitos endógenos. Em particular, os compostos voláteis de enxofre como o sulfureto de hidrogénio e o metanotiol são formados nos tecidos e através de bactérias presentes no trato intestinal. Alguns VOMs de origem exógena são também detetados na urina. Muitos destes poderão ser provenientes de alimentos, de aromatizantes e de produtos de higiene pessoal. Alguns contaminantes ambientais (diclorometano, tolueno, benzeno, diclorobenzeno, naftaleno, estireno e seus derivados, etc.) também têm sido detetados na urina. Alguns VOMs podem ser provenientes de fontes endógenas e exógenas. Por exemplo, o composto dimetilamina é produzido endogenamente, sendo também um metabolito oriundo de alimentos ingeridos (ovos e peixes) [65]. Os diferentes perfis voláteis de indivíduos distintos poderão resultar da variação genética, contudo são necessários mais estudos de modo a verificar a contribuição da genética nos perfis voláteis urinários. A idade, o sexo, as variações diárias e o ciclo menstrual também poderão influenciar os perfis voláteis da urina [65].

A análise da urina pode ser efetuada com o objetivo de obter informação acerca das concentrações de metabolitos, de vias metabólicas, erros no metabolismo, efeitos dos medicamentos e monitorização da dosagem terapêutica, exposição a químicos de fontes exógenas, consumo de drogas, controlo de *doping*, nutrição e dieta, incluindo a ingestão de contaminantes de alimentos. Isto é possível, pois a urina pode conter a substância alvo em conjunto com os metabolitos do diagnóstico e os compostos excretados podem ser concentrados pelos rins [64].

Através do perfil metabolómico da urina é possível obter um *fingerprint* dos marcadores endógenos específicos de cada indivíduo e que estão relacionados com diversos fatores como a idade, o género, o estado de saúde, a dieta, a toxicidade e a medicação. A identificação de novos biomarcadores através da aplicação da metabolómica da urina tem vindo a tornar-se muito importante na investigação molecular [66, 67].

Os diferentes VOMs presentes na urina podem ser indicadores do início ou da progressão de diversas doenças. Foi observado por Robinson *et al* [68] que os perfis voláteis de amostras de urina de pacientes com esclerose múltipla, cancro da mama, doença de Huntington, distrofia muscular de Duchenne ou com degeneração olivopontocerebelar, diferiram das amostras de indivíduos saudáveis. Em estudos anteriores foram reportados níveis elevados de álcoois (por exemplo etanol, propanol, isobutanol, butanol, isopentanol, isómeros de octanol, etc.) e de pirazinas em pacientes com diabetes [65].

Os dados de alguns estudos são consistentes com a hipótese de que os VOMs úteis para o diagnóstico, são produzidos em pacientes com cancro e excretados para a urina [3, 54, 69-71]. Smith *et al* [71] verificaram que alguns VOMs urinários foram detetados em amostras de urinas colhidas de pacientes com cancro da próstata, sendo raramente encontrados em indivíduos saudáveis e vice-versa. Noutro estudo foi observado um nível elevado de formaldeído urinário em pacientes com cancro da bexiga e da próstata [72]. Para além disto, foi detetada na urina de indivíduos com doença arterial coronária ou com doença terminal no fígado, uma excreção mais elevada de dimetil alanina [65]. De forma semelhante, o 5-hidroximetil-2-desoxiuridina e o 8-hidroxi-2-desoxiguanosina são apontados como biomarcadores promissores para o cancro da mama [73].

A identificação de biomarcadores voláteis na urina para o diagnóstico de doenças é uma área com um futuro promissor, mas ainda está na sua infância, sendo necessário efetuar muitos mais estudos para potenciar esta estratégia como alternativa às existentes atualmente. Esta abordagem possui várias vantagens, destacando-se a facilidade em coletar e armazenar amostras de urina, a amostragem não é invasiva, sendo totalmente indolor, não é desagradável ao paciente e pode ser executada tantas vezes quantas necessárias. Para além disso, a urina tem outras vantagens sobre outras matrizes biológicas, como o ar exalado, o soro ou o líquido cefalorraquidiano. Por exemplo, a maioria dos metabolitos importantes estão presentes na urina com concentrações semelhantes às encontradas no plasma. Isto não invalida, porém, que seja necessário o enriquecimento relativo dos voláteis pois o número total de metabolitos voláteis encontrados no plasma e urina é relativamente baixo [3, 54, 65]. Em comparação com outros fluidos biológicos, a urina possui igualmente um conteúdo

proteico baixo, uma menor complexidade, incluindo menos interações intermoleculares, o que exige um pré tratamento da amostra simplificado [66, 74]. Finalmente, a facilidade de colheita da urina permite efetuar amostragens em série, permitindo a identificação e a quantificação de metabolitos de interesse de forma muito mais expedita [75]. Existe, contudo um problema relacionado com a utilização da urina em estudos metabólicos: a elevada variação biológica na sua composição. Tal torna, por isso, importante definir a diferença intra e inter individual de metabolitos no grupo de controlo [64]. Apesar dos aperfeiçoamentos, é necessário efetuar estudos adicionais para aprimorar a padronização da metabolómica da urina e para validar estudos anteriores [67].

### **1.3.2.2. Biomarcadores na Saliva**

A saliva humana é um fluido biológico altamente variável e individualizado. Trata-se de uma mistura de secreções provenientes das glândulas salivares, do fluido crevicular gengival (exsudato inflamatório que pode ser colhido na margem gengival ou no interior do sulco gengival), de bactérias, células epiteliais e de restos alimentares [76, 77]. A saliva regula a microbiologia oral, afetando o tecido oral macio, assim como o esmalte dentário, e está envolvida na ingestão de alimentos e no processo de pré-digestão [77]. A composição da saliva varia com o ritmo circadiano, em resposta a fatores fisiológicos e patológicos, como estímulos de paladares e aromas, varia com influências metabólicas associadas à idade, com o ciclo menstrual, exercício físico e estado psicoemocional. Outros fatores que afetam a composição da saliva incluem o uso de fármacos e/ou substâncias narcóticas e ainda o estado de hidratação do indivíduo [78]. Os VOMs exógenos também aparecem no perfil químico da saliva [79].

A presença de um composto na saliva é determinada pela sua funcionalidade química e características estruturais. As moléculas neutras passam do sangue para a saliva com uma maior eficiência do que as moléculas hidrofílicas e ionizadas [80]. A saliva possui um nível elevado de água e um conteúdo proteico relativamente baixo, o que significa que não é comum nesta matriz a presença de compostos ligados fortemente a proteínas [81-83]. Apesar disso, na saliva estão presentes proteínas antibacterianas, antivirais, e antifúngicas, como a lisozima, lactoferrina, peroxidases, anidrase carbónica, cistatinas (inibidores de proteases da cisteína), a imunoglobulina A [84] e glicoproteínas do tipo mucina, que são responsáveis pelo aspeto viscoso da saliva. A saliva é constituída ainda por compostos macromoleculares e por pequenas substâncias orgânicas, que incluem hormonas, aminoácidos, péptidos e óxido nítrico e VOMs. Finalmente é de referir que mais de 300 espécies bacterianas já foram

descritas na cavidade oral, dando estas um contributo significativo para a composição química da saliva através da secreção dos seus produtos metabólicos [84].

Diversos VOMs de origem ambiental podem surgir igualmente na saliva, transportados através do trato digestivo, dos pulmões, ou absorvidos pela pele, até à corrente sanguínea, sendo posteriormente filtrados para a saliva [84]. A composição volátil da saliva poderá ser um excelente indicador da exposição química ambiental e ocupacional [84].

A variabilidade individual observada no perfil volátil da saliva é devida a diversas variáveis, incluindo os hábitos pessoais, a dieta, o ambiente e fatores genéticos. Uma vez que existem diversas vias de entrada dos VOMs para a saliva, a explicação da sua origem e da sua via de entrada é uma tarefa difícil e complexa [84].

A saliva é um fluido importante para a deteção de condições patológicas do corpo humano, pois os seus componentes atuam como um “espelho da saúde do organismo” [85]. Além disso, a saliva é um bom indicador dos níveis de várias substâncias presentes no plasma/soro. Nos últimos anos, o interesse científico pela análise da saliva tem aumentado não só para os vários compostos presentes na saliva (drogas, poluentes e hormonas), mas também para a sua relação com doenças bacterianas, virais e sistémicas (revisto em [85]). Portanto, este tipo de análise pode ser utilizada como um método não invasivo para a monitorização de concentrações plasmáticas de fármacos e outras substâncias, para a avaliação da gravidade de certas doenças, para o diagnóstico precoce e prognóstico e acompanhamento do estado pós-terapia [48, 85, 86].

Assistidas por vários avanços tecnológicos, a metabolómica, a bioinformática, a genómica e a proteómica, são hoje campos de investigação muito ativos e a saliva tornou-se uma matriz mais atrativa. No entanto para que os diagnósticos baseados na saliva sejam úteis, devem ser cumpridos dois requisitos: descoberta de biomarcadores na composição da saliva e avaliação da sua sensibilidade e especificidade [48]. Um método efetivo de *screening* salivar deve ter uma sensibilidade e uma especificidade adequadas, ter custos acessíveis, ser não invasivo, possuir rendimento elevado, ser robusto e rápido e poder ser utilizado por pessoal não qualificado [48, 85, 87]. Preferencialmente, esta metodologia deverá cumprir os critérios ASSURED definidos pela OMS. Embora estes critérios tenham sido originalmente desenvolvidos para as doenças sexualmente transmissíveis, o seu carácter abrangente torna-os possíveis e desejáveis de serem aplicados em métodos de ensaio de outras patologias, particularmente aquelas com maior incidência e taxas de mortalidade nos países com menores recursos económicos [88].

Alguns estudos têm mostrado que existe uma abundância de biomarcadores salivares acessíveis e que permitem distinguir várias doenças. O primeiro biomarcador encontrado na saliva para o cancro da mama foi o HER2/neu [89]. Num estudo efetuado por Zhang *et al* [86] foram identificados na saliva quatro RNA mensageiros (*KRAS*, *MBD3L2*, *ACRVI* e *CDKL3*) que permitiram distinguir pacientes com cancro do pâncreas de indivíduos saudáveis e para além disto, estes apresentaram sensibilidade e especificidade elevadas.

Estes resultados aumentaram as perspetivas referentes ao papel importante do diagnóstico salivar na deteção de cancros e de doenças sistémicas [86, 90]. Alguns investigadores defendem mesmo que a glândula salivar não deveria ser vista apenas como um sensor de alterações na composição do plasma, mas ser considerada como um amplificador do sinal relativo a células tumorais [87]. A análise da saliva pode assim ser um método eficaz para o diagnóstico e prognóstico do cancro, bem como para a monitorização da resposta terapêutica do paciente após o tratamento. Logo, torna-se muito importante desenvolver ferramentas de diagnóstico salivar, especialmente na identificação de grupos de risco elevado, nomeadamente, pacientes com lesões pré-malignas e pacientes com história prévia de cancro [85].

A amostragem e análise da saliva tem sido usada igualmente para outros fins bastante interessantes, nomeadamente para medir o marcador de ansiedade 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol [91], diagnosticar a gota a partir de níveis elevados de ácido úrico [92], fornecer um diagnóstico preliminar e rápido da doença renal através da determinação de ácido úrico e ácido *p*-amino hipúrico [93], caracterizar perfis farmacocinéticos de dehidroepiandrosterona e cortisol após a administração de corticosteroides [94], indicar o uso de canábis, medindo  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol [95] e estudar os fatores dietéticos, como ácidos gordos [96] e cafeína [97]. A caracterização da saliva também pode ser utilizada no caso de doenças sistémicas, tais como a fibrose cística, esclerose múltipla, diabetes mellitus, esclerose alcoólica do fígado, SIDA e disfunção renal (revisto em [98]), ou ainda na monitorização da exposição ao tolueno e a outros VOMs perigosos [79].

Em estudos farmacocinéticos [99, 100] e forenses têm sido igualmente reportados na saliva metabolitos de substâncias ilícitas como por exemplo o tetraidrocanabinol, canábis, benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos [101]. Em suma, a saliva representa um fluido corporal sistémico potencialmente adequado para a monitorização de compostos orgânicos em estudos fisiológicos, metabólicos, farmacocinéticos, forenses e toxicológicos [84].

A natureza não invasiva e a simplicidade na recolha, armazenamento e transporte da amostra, tornam a saliva uma alternativa promissora ao sangue e à urina na determinação de

perfis bioquímicos e na procura de marcadores biológicos [81]. Para além disto, o seu processamento não acarreta custos elevados e está sempre disponível, possibilitando uma amostragem repetida para a monitorização ao longo do tempo. [48, 85, 87].

Apesar de todas as vantagens da utilização da saliva como ferramenta de diagnóstico, não podem ser ignorados alguns problemas. Muitos biomarcadores salivares propostos foram descobertos de forma independente e usando um número muito pequeno de amostras, pelo que ainda estão longe de cumprir os critérios analíticos necessários à sua validação enquanto biomarcadores [48]. Existem igualmente algumas limitações relacionadas com a amostragem de volumes suficientes de saliva, nomeadamente por parte de crianças e indivíduos com determinados estados fisiológicos que podem reduzir a produção de saliva. Do mesmo modo, os métodos de colheita podem influenciar a composição da amostra e induzir interferências nos métodos analíticos. O fluxo de saliva estimulado por exemplo, através de pastilha elástica, versus o fluxo não estimulado, ou o uso de certos aparelhos como o algodão ou cotonetes colocados na boca podem influenciar a composição final da saliva [84].

Após a recolha das amostras, é importante ter em conta os procedimentos de manuseamento e armazenamento da saliva, uma vez que as bactérias metabolizam compostos presentes nas amostras e alteram a integridade das mesmas [81]. Muitos componentes salivares possuem um tempo de meia-vida biológico curto e degradam-se rapidamente após a colheita da amostra. Adicionalmente, quanto mais voláteis os componentes forem, mais facilmente são perdidos ou adsorvidos/absorvidos na superfície dos materiais utilizados durante a colheita e o armazenamento. Os procedimentos de armazenamento de amostras salivares começam com o congelamento, através do qual as amostras são estabilizadas e inibida a degradação provocada pelas bactérias. É recomendado que as amostras salivares sejam imediatamente aliquoteadas após a colheita e armazenadas a 4°C, a -20°C ou a -80°C, dependendo do tempo de armazenamento proposto. Existem outras formas de estabilizar as amostras, como a inibição da atividade enzimática ou bacteriana por adição de inibidores ou agentes desnaturantes. Porém, estes procedimentos são demorados, aumentam o número de passos do método analítico e, ao mesmo tempo, conduzem a uma maior perda de compostos salivares voláteis. Tal pode originar um material amostrado que não representa fidedignamente a composição salivar original [81].

Muitos destes desafios foram ultrapassados através da utilização da SPME, uma vez que esta técnica é simples, rápida e flexível. Apesar da SPME apresentar vantagens sobre as técnicas de amostragem de saliva já estabelecidas para os VOMs, ainda existem desafios

relacionados com a padronização da colheita, estabilização e armazenamento deste fluido [81].

## **1.4. Vias de síntese de marcadores**

### **1.4.1. Stress Oxidativo**

O conceito "stress oxidativo" está relacionado com a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e / ou com a redução das defesas antioxidantes responsáveis pela sua inativação, gerando desta forma um desequilíbrio biológico entre a produção e a remoção de ROS [102].

A existência de danos oxidativos causados pela superprodução de diferentes espécies reativas, por exemplo por ROS ou por espécies reativas de azoto (RNS), é hoje aceite na comunidade científica como um marco no desenvolvimento do cancro [103]. Os danos oxidativos causados em proteínas, no DNA e em lípidos envolvem efeitos citotóxicos subjacentes ao envelhecimento celular e têm sido relacionados com diversas patologias relacionadas com a idade, tais como as doenças cardiovasculares, cancro, diabetes, inflamação e doenças neuro-degenerativas, entre outras [104]. A peroxidação lipídica dos ácidos gordos polinsaturados presentes nas membranas celulares, por exemplo, origina alcanos, tais como o etano e o pentano, que foram observados nos padrões voláteis de pacientes com cancro do pulmão e da mama [11, 49, 52, 105]. A este respeito, as anormalidades encontradas no metabolismo do triptofano e dos nucleósidos poderão ser igualmente de grande importância para o diagnóstico de cancro [106].

O cancro da mama é acompanhado por um aumento do stress oxidativo e pela indução de enzimas oxidases mistas do citocromo P450 (enzimas CYP). Estas enzimas metabolizam fármacos e também VOMs produzidos por stress oxidativo. Vários genes P450 são polimórficos e estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento de cancro em tecidos específicos, enquanto noutros casos as enzimas CYP encontram-se sobre-expressas [9, 42]. Foi verificado, por exemplo, por Murray *et al* [107] que o citocromo P450 CYP1B1 encontra-se diferencialmente expresso no cancro da mama, sendo os VOMs produzidos degradados por enzimas do citocromo P450 ou excretados pela respiração [9, 42].

O stress oxidativo também está associado ao cancro do pulmão. Existem dados que demonstram a presença de alterações na abundância de certos VOMs no ar exalado de pacientes com cancro do pulmão, sendo que alguns deles são consistentes com a atividade

induzida das CYP. A ativação de oxidases do citocromo P450 pode originar cancro do pulmão, alterando o catabolismo dos VOMs. Existe a possibilidade da atividade induzida do citocromo P450 oxidase modula o catabolismo de muitos VOMs, contribuindo assim para o conjunto diverso e amplo de possíveis biomarcadores presentes na respiração e que estão associados ao cancro do pulmão. A deteção da indução do citocromo P450, consequência do metabolismo do tumor, pode ser assim um método adequado para o diagnóstico do cancro. No entanto, o aumento da atividade do citocromo P450 não é a única explicação para a alteração de certos VOMs. A interação direta dos metabolitos tumorais nas células também origina níveis alterados (superiores ou inferiores) de determinados VOMs [8, 9, 42, 46, 108].

Num estudo realizado por Phillips *et al* [109] foi verificado que os alcanos e os alcanos metilados presentes na respiração eram significativamente mais abundantes em indivíduos mais velhos do que em pessoas saudáveis e mais jovens. Isto é consistente com estudos anteriores que afirmam que o envelhecimento é acompanhado pelo aumento do stress oxidativo [110, 111].

Um biomarcador do stress oxidativo pode ser definido como uma molécula biológica cuja estrutura foi modificada por espécies reativas de oxigénio. A identificação de biomarcadores do stress oxidativo causado em macromoléculas, proporcionaria informação sobre a predisposição e o prognóstico de certas patologias e seria essencial para avaliar o efeito das intervenções realizadas com antioxidantes nas doenças associadas a este tipo de stress. Nos últimos anos, o desenvolvimento de metodologias sensíveis e reprodutíveis para a análise de biomarcadores do stress oxidativo em amostras biológicas progrediu rapidamente. Os métodos normalmente usados para avaliar o stress oxidativo baseiam-se na medição de vários produtos de oxidação relativamente estáveis (revisto em [49]). Contudo, nenhum destes biomarcadores representa um método ideal para explorar o papel do stress oxidativo na patogénese de doenças humanas. Tal fica a dever-se a diferentes causas. Tecnicamente um biomarcador deve detetar a maior parte, ou pelo menos uma percentagem fixa do dano oxidativo total que ocorre *in vivo*. Além disso, o coeficiente de variação entre ensaios diferentes que utilizem a mesma amostra deverá ser menor em relação à diferença existente entre indivíduos. Os seus níveis não deverão variar muito num indivíduo que esteja sob condições semelhantes em diferentes momentos. O produto medido não deverá ser confundido com a dieta e deverá ser estável no armazenamento. Em adição, os métodos utilizados na sua medição deverão ser quimicamente robustos, repetitivos e sensíveis o suficiente para detetar níveis de produto medidos em indivíduos saudáveis e utilizá-los como referência para avaliar as alterações provenientes de doenças humanas (revisto em [112]).

Assim para a avaliação do estado oxidativo poderá ser necessária uma combinação de vários métodos para medir diferentes biomarcadores. Para além disto, a resposta dos biomarcadores do dano oxidativo em diferentes macromoléculas pode variar no mesmo indivíduo e entre indivíduos, e deste modo poderão não refletir a extensão e o percurso de tais danos. Com isto, mesmo para os biomarcadores mais robustos, é exigida uma análise cuidadosa antes da sua aplicação em estudos humanos [49].

#### 1.4.2. Peroxidação lipídica

A peroxidação lipídica é uma manifestação importante da atividade dos radicais livres nos sistemas biológicos e está envolvida no desenvolvimento de diversas doenças. Os alvos primários do ataque dos radicais livres sobre os lípidos são os ácidos gordos polinsaturados, enquanto os monoinsaturados ou ácidos gordos saturados apresentam uma resistência mais elevada à oxidação. A peroxidação lipídica extensa nas membranas biológicas causa perda da fluidez, quebras no potencial membranar, aumento da permeabilidade ao  $H^+$  e outros iões e eventual rutura, levando à libertação de organelos celulares e dos seus conteúdos. Alguns produtos da fragmentação peroxídica são citotóxicos [49, 113-115].

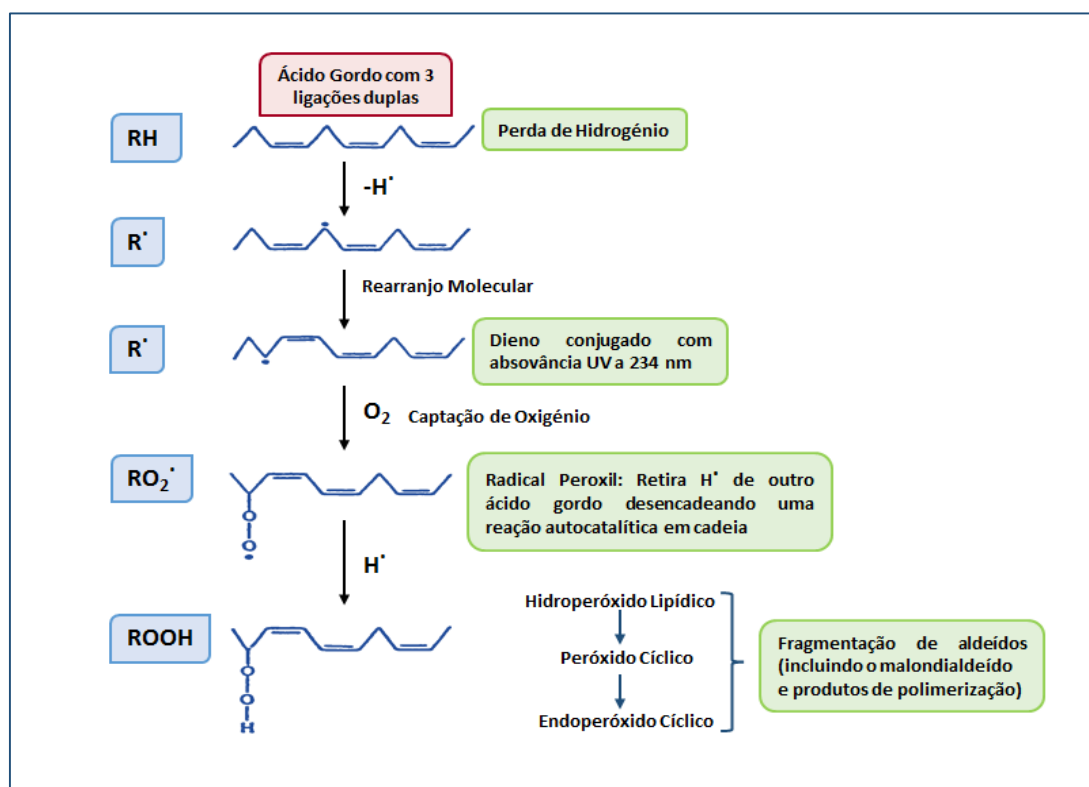
Existem dois tipos de peroxidação lipídica, a não enzimática e a enzimática. A peroxidação lipídica não enzimática, tal como todas as reações em cadeia, envolve três etapas: iniciação, propagação e terminação [113].

A iniciação da sequência em cadeia da peroxidação dos ácidos gordos polinsaturados ou da membrana tem origem no ataque de qualquer espécie com reatividade suficiente para remover um átomo de hidrogénio ( $H\cdot$ ) de um grupo metileno ( $-CH_2-$ ) (**Figura 2**). As espécies capazes de remover o primeiro átomo de hidrogénio incluem o radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), o radical alcóxido ( $RO\cdot$ ) e o radical peróxido ( $ROO\cdot$ ). Uma vez que o átomo de hidrogénio possui apenas um eletrão, a abstração deixa um eletrão desemparelhado ( $-CH_2\cdot$ ). A presença da dupla ligação no ácido gordo enfraquece as ligações C-H do átomo de carbono adjacente à dupla ligação, facilitando a remoção do  $H\cdot$ ; deste modo formam-se radicais alquilo ( $L\cdot$ ). O carbono radical centrado sofre um rearranjo molecular para formar um dieno conjugado (**Figura 2**). Quanto maior for o número de ligações duplas na cadeia lateral dos ácidos gordos, mais facilmente o átomo de hidrogénio é removido. Devido a este facto os ácidos gordos polinsaturados são particularmente suscetíveis à peroxidação [49, 113-115].

Posteriormente dá-se a fase de propagação com a formação dos radicais alquilperóxido ( $LOO\cdot$ ) e alcóxido ( $LO\cdot$ ), através da reação dos radicais alquilo ( $L\cdot$ ) com o oxigénio ( $O_2$ ) [49]. Os radicais formados podem combinar-se entre si ou podem atacar as proteínas membranares.

São também capazes de remover hidrogénio de cadeias laterais de ácidos gordos adjacentes e formar os peróxidos lipídicos (LOOH). Os peróxidos lipídicos (LOOH) formados durante esta reação são uma mistura complexa de isómeros. Um único evento de iniciação pode resultar na conversão de centenas de cadeias laterais de ácidos gordos em hidroperóxidos lipídicos [49, 113, 114]. A extensão desta propagação depende de vários fatores, incluindo a razão lípido-proteína da membrana (a probabilidade dos radicais reagirem com as proteínas membranares irá aumentar com o aumento da quantidade de proteínas na membrana), a composição de ácidos gordos, a concentração de oxigénio e a presença de antioxidantes nas membranas [113].

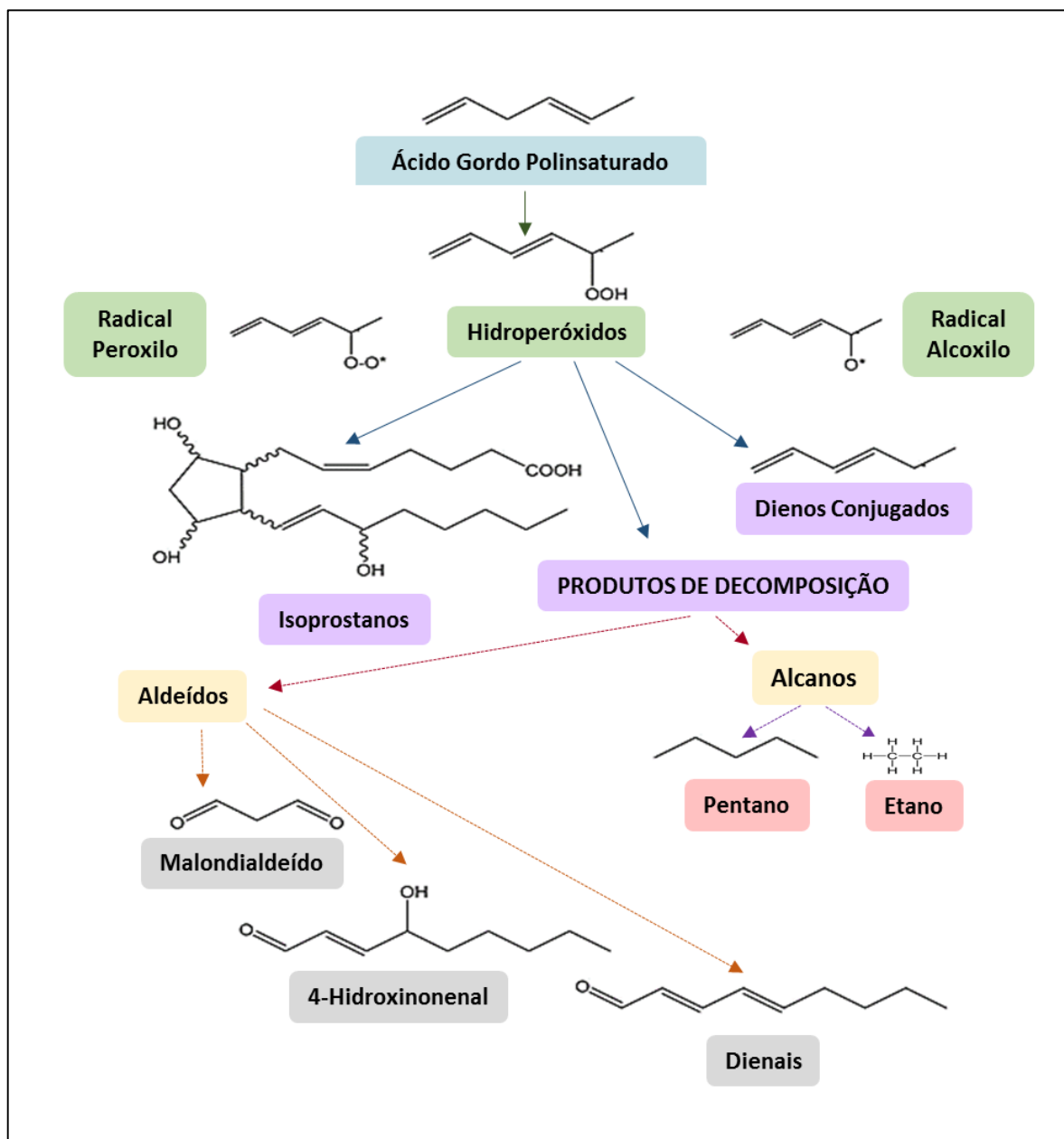
Na última etapa, a terminação, a reação em cadeia dos radicais livres da peroxidação lipídica propaga-se até ocorrer a união de dois radicais livres formando espécies não radicalares. A presença de antioxidantes é uma outra forma de terminar esta reação em cadeia, pois os radicais originados podem ser facilmente intercetados e capturados por antioxidantes [49, 113].



**Figura 2-** Etapas da peroxidação lipídica (adaptado de [113]).

Dos diversos produtos da oxidação lipídica, os hidroperóxidos têm sido amplamente utilizados como biomarcadores do stress oxidativo. Contudo, estes produtos decompõem-se com facilidade e transformam-se em substâncias relativamente mais estáveis, como os aldeídos (malonaldeído, hidroxinonenal, dienais, etc.) ou isoprostanos (**Figura 3**), que têm

sido usados para avaliar a peroxidação lipídica *in vivo*. À semelhança dos aldeídos, o etano e o pentano, hidrocarbonetos voláteis de cadeia curta, são produtos de decomposição de ácidos gordos polinsaturados, nomeadamente  $\omega 3$  e  $\omega 6$ , sendo usados na avaliação da peroxidação lipídica de todo o organismo [49].



**Figura 3-** Formação de produtos da peroxidação lipídica (adaptado de [49]).

A peroxidação lipídica, no entanto, pode ocorrer sem envolver a ação de radicais livres. Neste caso diz-se enzimática, ocorrendo a formação de peróxidos lipídicos no centro ativo de enzimas, como a ciclooxigenase e a lipoxigenase. Os hidroperóxidos e os endoperóxidos produzidos desta forma são estereo-específicos e possuem funções biológicas importantes [113].

### 1.4.3. Oxidação de proteínas

A oxidação de proteínas refere-se à modificação covalente de uma proteína. Esta pode ser induzida diretamente por ROS ou indiretamente, através da reação com produtos secundários do stress oxidativo. Alguns agentes oxidativos das proteínas incluem o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, xenobióticos (como o paraquat), fumo do tabaco, metais de transição reduzidos (como o Fe<sup>2+</sup> ou o Cu<sup>+</sup>), radiação gama, luz ultravioleta, ozono, etc. As ROS podem causar oxidação das cadeias laterais de resíduos de aminoácidos, formação de ligações cruzadas entre proteínas e a oxidação do esqueleto das proteínas, conduzindo desta forma à fragmentação proteica [116, 117].

Todos os resíduos aminoácidos das proteínas estão sujeitos à oxidação. No entanto, a cisteína (Cys) e a metionina (Met) são os aminoácidos mais propensos ao ataque oxidativo, pois possuem átomos de enxofre suscetíveis. Os outros aminoácidos requerem condições mais restritas para a modificação oxidativa. A modificação oxidativa indireta das cadeias laterais amino acilo ocorre através da formação de adutos com produtos de lípidos, aminoácidos, açúcares e glutathione, que por sua vez estão modificados oxidativamente. Por exemplo, os produtos da peroxidação lipídica como o hidroxinonal (HNE), o malondialdeído (MDA) e a acroleína ligam-se covalentemente aos resíduos de lisina (Lys), histidina (His) e de Cys, ocorrendo assim a adição de aldeídos à proteína [116, 117].

O nível intracelular de proteínas oxidadas reflete o balanço entre a taxa de oxidação proteica e a taxa de degradação de proteínas oxidadas. Este balanço depende dos fatores que originam as ROS e dos fatores que determinam as concentrações e/ou a atividade de proteases que degradam proteínas com danos oxidativos. A capacidade das ROS para efetuarem modificações nas proteínas depende de fatores antioxidantes (enzimáticos e não enzimáticos) que podem eles próprios inibir a formação de ROS ou facilitar a sua conversão para compostos inativos [116].

Uma vez que as proteínas possuem funções biológicas únicas e diferentes, as modificações oxidativas que estas sofrem podem originar modificações na estrutura proteica e perda da funcionalidade. Tem sido verificado que a oxidação de proteínas inibe a atividade de várias enzimas. Dependendo da percentagem de moléculas que são modificadas e da cronicidade da modificação, esta pode acarretar efeitos médios ou severos no metabolismo celular ou sistémico. A alteração estrutural das proteínas pode também causar perda da função. Nos tecidos mais antigos são encontrados níveis mais elevados de carbonilos proteicos. Isto também é observado em diferentes condições patológicas tais como a doença de Alzheimer, cataratas, aterosclerose, artrite, etc. [49, 117]. Assim, sendo ubíquas a todas as

células e tecidos do organismo, a oxidação das proteínas, torna-as possíveis marcadores para o stress oxidativo. Além disso, quando comparamos com a medição de produtos da peroxidação lipídica e da oxidação do DNA, as proteínas detêm algumas vantagens como marcadores do stress oxidativo. Primeiro, as proteínas possuem funções biológicas exclusivas e por isso, quando modificadas, ocorrem consequências funcionais únicas. Além disso, os produtos da oxidação proteica são relativamente estáveis e existem ensaios sensíveis para a sua deteção. Por exemplo, os carbonilos proteicos podem ser detetados por eletroforese em gel de poliacrilamida ou por electrotransferência de proteínas para membrana de nitrocelulose, e os dissulfuretos, por eletroforese em gel na presença de dodecilsulfato de sódio [117-119]. Finalmente, é ainda de salientar que a natureza da modificação da proteína pode fornecer informação importante sobre o tipo de oxidante envolvido no processo de oxidação [117].

#### **1.4.4. Oxidação de DNA**

O DNA é suscetível a ataques oxidativos por ROS, originando uma grande variedade de produtos modificados. Os danos oxidativos no DNA têm sido investigados no cancro, pois as mutações no DNA são um passo crucial na carcinogénese e níveis elevados de lesões oxidativas no DNA têm sido observados em muitos tumores, implicando fortemente estes danos na etiologia do cancro (revisto em [49]).

A oxidação do DNA pode originar danos em qualquer base e na desoxirribose, embora a guanina seja a mais propensa à oxidação. A adição de um grupo hidroxilo na posição oito da molécula da guanina gera o nucleosídeo oxidado 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) que, juntamente com a base oxidada 8-hidroxi-2'-desoxiguanina (8-OHGua), constituem os biomarcadores do dano oxidativo no DNA mais amplamente estudados. Contudo e apesar de não existirem evidências de que o 8-OHdG é diretamente responsável pela carcinogénese, alguns investigadores notaram que existe uma correlação entre os níveis elevados de 8-OHdG e os órgãos afetados [49, 120, 121]. Estes biomarcadores possuem uma especificidade alta, mutagenicidade forte, e são abundantes no DNA oxidado. E de facto, o 8-OHdG presente na urina é considerado um biomarcador importante do dano oxidativo celular generalizado [49]. Em adição a estes biomarcadores do DNA oxidado, têm sido encontrados na urina outros produtos solúveis modificados oxidativamente, incluindo a timina glicol (Tg) e o 5-hidroximetiluracil (5-OHmU) [49].

Na presença de níveis elevados de ROS, os fatores de transcrição e conseqüentemente muitos dos seus genes que regulam, são ativados permanentemente, o que juntamente com o

aumento dos danos no DNA, provoca uma seleção do fenótipo maligno observado no cancro. Embora alguns estudos apoiem a hipótese de que o dano oxidativo no DNA pode ser um fator de risco importante para a carcinogénese, é pouco provável que a presença de 8-OH-dG no DNA por si só seja necessária ou suficiente para causar a formação do tumor. Apesar do papel do stress oxidativo na carcinogénese parecer estar bem estabelecido, sendo as ROS e os danos oxidativos do DNA omnipresentes em diversas doenças, tais como na leucemia linfoblástica aguda, na doença de Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, em vários tipos de cancro, na fibrose cística, entre outras, a extensão da contribuição dos danos oxidativos no DNA para o desenvolvimento de diferentes formas de cancro ainda não está bem definida (revisto em [121]).

## **1.5. Metodologias Analíticas**

A química bioanalítica, definida como o desenvolvimento e a aplicação de medições químicas e de instrumentação para problemas existentes na biologia, bioquímica e na ciência médica, tem desempenhado um papel importante em diversas áreas, como a biotecnologia, a biofarmacêutica, o diagnóstico ou a área académica [122].

Os materiais, ou matrizes, biológicos e os produtos farmacêuticos são misturas muito complexas. Normalmente contêm proteínas, sais, ácidos, bases e vários compostos orgânicos que podem ser semelhantes ao analito de interesse. Para além disto, os analitos muitas vezes estão presentes em baixas concentrações nas amostras. Neste sentido, e apesar dos avanços no desenvolvimento dos instrumentos e técnicas analíticas disponíveis atualmente, muitas vezes é necessário uma etapa de pré-tratamento para extrair e isolar os analitos de interesse das complexas matrizes biológicas. O objetivo da preparação da amostra é, assim, eliminar o maior número possível de compostos interferentes da mistura utilizando o menor número possível de procedimentos experimentais [122].

### **1.5.1. Microextração em Fase Sólida**

A SPME foi desenvolvida por Pawliszyn no final dos anos 80 (século XX) [123]. Esta metodologia é aplicada em várias áreas, como a farmacêutica, clínica, forense, alimentar, ambiental, etc. [124, 125]. Como referido anteriormente, estão a ser realizados esforços para desenvolver biomarcadores específicos e sensíveis para um rastreio mais fiável, diagnóstico, prognóstico e monitorização do cancro de modo a auxiliar nas decisões terapêuticas. Neste sentido, atualmente encontram-se em desenvolvimento diferentes métodos para a análise de

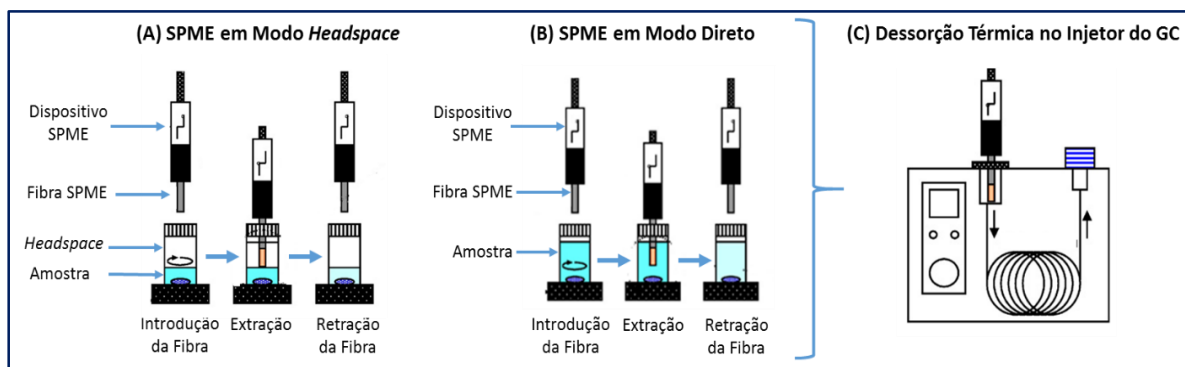
metabolitos voláteis, comparando-os entre pacientes com cancro e indivíduos saudáveis. Um dos métodos com mais sucesso nesta área é a SPME (revisto em [124, 125]).

A SPME apresenta várias vantagens sobre outros procedimentos convencionais de extração por solventes: é rápida, simples, não necessita de solventes, é sensível, pode ser realizada em modo automático e ser empregue no estudo direto de amostras complexas, para além disto não requer nenhum passo de concentração antes da realização da análise, prevenindo desta forma contaminações [122, 124-126].

Existem dois modos de efetuar a SPME: o modo direto (imersão direta na amostra) e o modo indireto (*headspace*). Neste último, a fibra é exposta ao gás que está acima da amostra no vial fechado e aquecido, ou seja no *headspace* acima da amostra (**Figura 4 (A)**). Neste caso, a matriz da amostra não interfere com a fibra, permitindo deste modo que a fibra seja protegida de efeitos adversos causados por substâncias não voláteis e de elevado peso molecular que possam estar presentes na matriz. Para além disto permite que sejam efetuadas modificações na matriz, como o ajustamento do pH, sem afetar a fibra [122, 126].

No modo direto, a fibra é colocada em contacto com a amostra e os analitos são transportados diretamente da matriz da amostra para a fase extratora (**Figura 4 (B)**) [127].

Na SPME são utilizadas fibras de sílica fundida de diâmetro reduzido, revestidas com uma fase estacionária constituída por um filme polimérico fino, como por exemplo a Carbowax, a divinilbenzeno (DVB), a polidimetilsiloxano (PDMS) e a poliácrlato (PA). A fase estacionária pode ainda ser revestida por uma mistura de polímeros combinados com um material sólido à base de carbono poroso (PDMS-Carboxeno). Quando a fibra revestida é colocada em contacto com a amostra ou com o seu *headspace*, os analitos sofrem partição da solução para a fibra, sendo adsorvidos ou absorvidos pela fase estacionária da fibra. Ao ser atingido o equilíbrio, ou após um tempo pré-definido, a fibra é retirada e transferida para a porta do injetor do cromatógrafo gasoso. A fibra é exposta e os analitos são desadsorvidos, sendo posteriormente separados por cromatografia (**Figura 4 (C)**) [126, 128, 129].



**Figura 4-** Etapas do processo de extração por SPME (adaptado de [130]).

Para facilitar a extração é necessária agitação de modo a aumentar o transporte dos analitos do interior da solução para as proximidades da fibra. A extração pode ser dada como terminada quando a concentração dos analitos atinge o equilíbrio da distribuição entre a amostra e o revestimento da fibra. As condições do equilíbrio podem ser descritas pela seguinte equação:

$$C_0V_s = C_s^\infty V_s + C_f^\infty V_f$$

Onde o  $C_f^\infty$  e o  $C_s^\infty$  são as concentrações de equilíbrio no revestimento da fibra e na amostra, respetivamente,  $V_f$  o volume da fase estacionária e  $V_s$  o volume da amostra.

O coeficiente de distribuição do analito entre a fibra e a matriz da amostra é definido como:

$$K_{fs} = C_f^\infty / C_s^\infty$$

A quantidade de analito na fase estacionária é dada por:

$$n_f = K_{fs} V_f V_s c_s / (K_{fs} V_f + V_s)$$

Onde o  $K_{fs}$  é o coeficiente de distribuição do analito entre a fibra e a matriz da amostra, [122, 126, 127, 129].

A concentração do analito na fibra aumenta rapidamente no início, depois aumenta mais lentamente até o equilíbrio ser atingido. A quantidade de analito adsorvido é proporcional à espessura da fase estacionária, assim quanto mais espessura a fase estacionária possuir, mais analito será adsorvido na fibra. No entanto o tempo de equilíbrio também será maior [127, 129, 130].

O tempo e a temperatura de extração são dois fatores que podem afetar o procedimento da SPME, nomeadamente na sua versão *headspace*. O tempo de extração depende do coeficiente de partição do analito e da agitação da amostra, sendo normalmente mais curto para extrações em modo *headspace*. De modo a extrair o máximo de analitos, apenas é necessário que se atinja o equilíbrio, pois a partir daí não ocorre mais extração [3, 126, 128, 129]. A temperatura tem um efeito duplo e significativo na cinética da extração, uma vez que determina a pressão de vapor dos analitos. A temperaturas elevadas, os coeficientes de difusão são mais elevados e o tempo de extração é menor, no entanto os coeficientes de

extração são também baixos, devendo haver assim um equilíbrio entre ambos para se encontrar a melhor temperatura de extração [3, 126, 128, 129].

A eficiência de extração pode ainda ser melhorada através da modificação da matriz, dos analitos alvos ou mesmo do dispositivo SPME. De modo a manter a precisão e a reprodutibilidade, diversos fatores, como a temperatura de incubação, a agitação, o pH, o volume, a força iônica da amostra e os tempos de extração e de dessorção devem ser mantidos constantes. O pH da amostra é importante para compostos pouco acídicos ou básicos, sendo a extração mais eficiente se estes compostos forem mantidos na forma indissociável. A saturação com sal aumenta a força iônica da solução. Isto torna os compostos orgânicos menos solúveis e os coeficientes de partição poderão ser maiores. Os sais mais utilizados com este fim são o NaCl e o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [126, 129].

A derivatização, que pode ser realizada por acilação, alquilação ou por sililação, aumenta a volatilidade e/ou reduz a polaridade de alguns analitos, melhorando assim a eficiência da extração, a seletividade e a subsequente detecção no cromatógrafo gasoso. O agente de derivatização pode ser aplicado tanto na matriz, como na fibra SPME, onde os analitos são adsorvidos e derivatizados simultaneamente. Contudo podem surgir alguns problemas, como a baixa recuperação da reação ou a formação de produtos secundários [126, 129].

A libertação dos compostos voláteis da fibra é realizada por dessorção direta no injetor do cromatógrafo de gás a temperaturas elevadas. Os principais fatores que afetam a dessorção térmica dos analitos da fibra SPME são a temperatura, o tempo de dessorção e a posição da agulha no injetor do cromatógrafo gasoso [126, 129, 131].

A temperaturas elevadas, o coeficiente de partição da fase estacionária/gás decresce rapidamente, originando uma diminuição na capacidade da fibra em reter os analitos adsorvidos. Estes difundem da fase estacionária para o gás de arraste do cromatógrafo gasoso. O processo é rápido, pois os coeficientes de difusão são mais elevados na presença de temperaturas elevadas, e para a maioria dos compostos o processo de dessorção é concluído em menos de 1 segundo num intervalo de temperatura entre os 150 °C e os 250 °C. Em geral, a temperatura ótima de dessorção é aproximadamente igual ao ponto de ebulição do analito menos volátil. O tempo de dessorção depende da temperatura de dessorção, sendo normalmente inferior a 1 segundo. Por isso, apesar de 1 minuto de dessorção no injetor ser mais do que suficiente, é recomendado deixar a fibra no injetor durante 5 a 10 minutos de modo a eliminar possíveis efeitos de memória [129].

A posição da agulha no injetor pode ser importante para determinados compostos, provavelmente devido ao facto do injetor não ser aquecido uniformemente. Para alguns analitos este é um fator de menor importância, no entanto é aconselhado manter a agulha sempre na mesma posição [129].

O pequeno volume da fase estacionária utilizado nesta técnica constitui uma das vantagens desta técnica para aplicações onde apenas uma quantidade limitada de amostra está disponível, algo que é particularmente crítico com amostras biológicas. No mesmo sentido, a escolha apropriada do revestimento da fibra é crucial para a eficácia do método analítico para determinados tipos de analitos pois o tipo de fibra utilizado afeta a seletividade da extração. [126, 131]. Antes de ser feita a escolha, devem ser considerados vários fatores dos compostos a analisar, como a polaridade, o peso molecular, a matriz onde o analito se encontra, a concentração esperada, a temperatura da amostra e o tipo de detetor. Geralmente as fibras polares são empregues em analitos polares e as apolares em analitos apolares. As fibras apolares, como a PDMS, deverão ser usadas para hidrocarbonetos de baixa polaridade, enquanto as fibras carboxeno e divinilbenzeno são recomendadas para compostos polares, como os álcoois, ácidos orgânicos e outros. As fibras de absorção, como a PDMS, a PA e a polietilenoglicol (PEG), funcionam bem em concentrações moderadas a elevadas, enquanto as fibras de adsorção, nomeadamente a carboxeno-polidimetilsiloxano (CAR/PDMS), a polidimetilsiloxano-divinilbenzeno (PDMS/DVB) e por último a divinilbenzeno-carboxeno-polidimetilsiloxano (DVB/CAR/PDMS) operam melhor em amostras de baixa concentração [127].

### **1.5.2. Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de massa**

A cromatografia gasosa (GC) é um dos métodos analíticos mais importantes empregue em Química Analítica com o objetivo de determinar substâncias voláteis individuais que estão presentes numa mistura. Por sua vez, a espectrometria de massa (MS) tem-se tornado um método de deteção indispensável à GC devido à sua seletividade, elevada sensibilidade e potencial de identificação [5].

A GC é um método de separação física, no qual os componentes de uma mistura são distribuídos de modo seletivo entre uma fase móvel (gás de arraste inerte) e uma fase estacionária [132]. A amostra é introduzida no injetor e, através do gás de arraste, os analitos movem-se a diferentes velocidades ao longo da coluna, eluindo desta em diferentes tempos (tempos de retenção). A taxa média a que um analito migra depende da fração de tempo que

passa na fase estacionária, ou seja, da afinidade do analito pela fase estacionária. Por fim, no detetor surge um cromatograma com vários picos referentes aos analitos [8, 103, 132].

O processo cromatográfico ocorre através de etapas repetidas de sorção/dessorção durante o movimento dos analitos ao longo da fase estacionária. A separação acontece devido às diferenças nos coeficientes de distribuição dos componentes individuais presentes na mistura. Sendo um método de separação gasosa, a GC requer que os analitos sejam volatilizados antes da sua separação. Como tal, a aplicação da GC está limitada a componentes com volatilidade suficiente e estabilidade térmica. Uma forma de reduzir a polaridade dos grupos funcionais polares é através da derivatização, o que também aumenta a estabilidade térmica e a volatilidade dos analitos [132, 133].

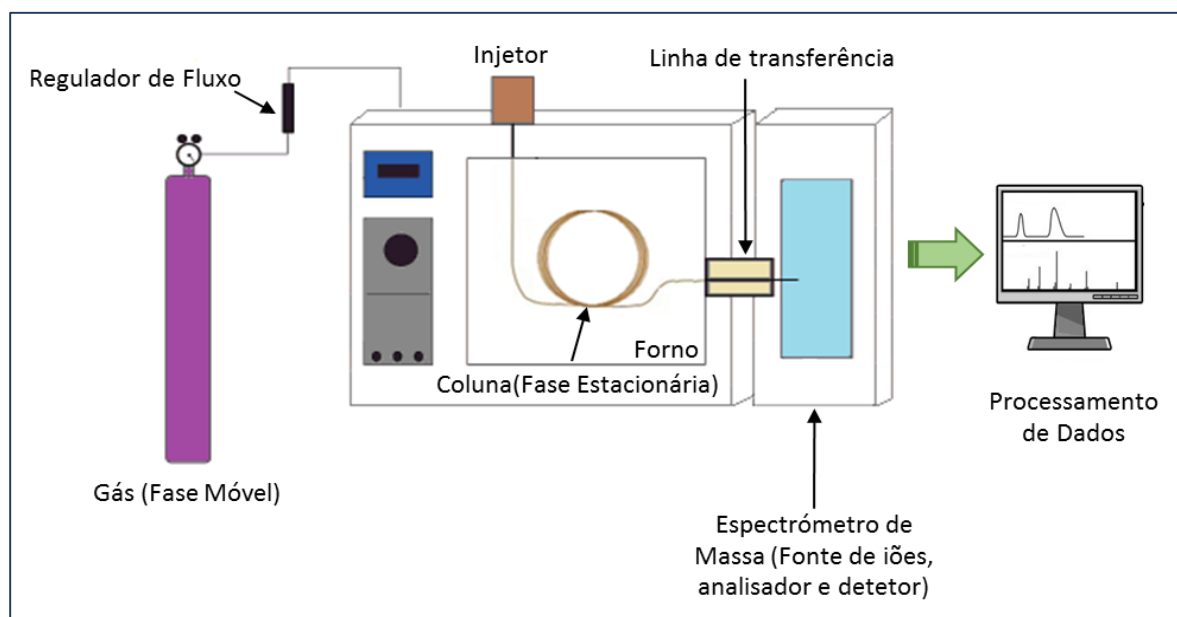
Os fatores mais importantes que influenciam a separação cromatográfica, incluem as propriedades da coluna (comprimento da coluna, fase estacionária, diâmetro interno), o tipo e fluxo do gás de arraste, assim como a temperatura programada [133].

A velocidade a que uma amostra passa pela coluna é diretamente proporcional à temperatura da coluna. Quanto maior for a temperatura da coluna, mais rapidamente a amostra percorre a coluna. Contudo, quanto mais depressa esta passar pela coluna, menos interage com a fase estacionária e a separação cromatográfica é fraca. De modo semelhante, a velocidade do fluxo do gás de arraste também afeta a análise. Quanto maior a velocidade do fluxo mais rápida é a análise, mas a separação entre os analitos é menor. Portanto, a seleção da velocidade do fluxo é tão importante para o nível de separação e duração da análise quanto a seleção da temperatura da coluna. Ao otimizar os vários parâmetros da GC é possível separar a maioria ou todos os metabolitos antes destes alcançarem o espectrómetro de massa (MS) [133].

A introdução da amostra também é uma etapa crítica. O objetivo deve ser introduzir a amostra completa, isto é, sem que ocorra degradação térmica e/ou discriminação de componentes devido às diferenças na volatilidade [132]. A amostra pode ser injetada em modo *split* ou *splitless*. No modo *split* apenas uma pequena parte da amostra na fase gasosa entra na coluna sendo a restante libertada através da saída do *split*. No modo *splitless* a amostra é transferida quase na sua totalidade do injetor para a coluna cromatográfica [134]. O modo *splitless* tem a vantagem de permitir que uma grande quantidade de amostra possa ser introduzida na coluna. Contudo, o modo *split* é preferido quando o detetor é sensível a quantidades vestigiais do analito e quando há preocupação com a sobrecarga da coluna. Os cromatogramas dos estudos metabólicos são complexos devido ao elevado número de metabolitos e dos vários produtos de derivatização, caso esta seja usada. Assim, é necessário

um tempo de análise relativamente longo (superior a 60 min) para se obter uma separação cromatográfica satisfatória [133].

A instrumentação do cromatógrafo gasoso é constituída por uma unidade de controlo de gás, um sistema de introdução de amostra ou um injetor, uma coluna introduzida num forno com temperatura programada e um detetor ou uma linha de transferência e/ou uma interface com o espectrómetro de massa (**Figura 5**) [132].



**Figura 5-** Principais componentes do GC-MS (adaptado de [135]).

A unidade de controlo de gás realiza o controlo da taxa de fluxo ou da pressão do gás de arraste. O gás de arraste pode ser o hidrogénio, o hélio ou o azoto, embora nas aplicações GC-MS o hélio seja utilizado mais frequentemente. O gás de arraste deve estar isento de oxigénio, água, hidrocarbonetos ou outros tipos de impurezas. A presença de oxigénio no gás, por exemplo, provoca um efeito de deterioração na fase estacionária da coluna do cromatógrafo gasoso [132].

A coluna cromatográfica encontra-se num forno com temperatura programada de forma que durante o processo cromatográfico, esta é aumentada linearmente. Tal permite que os compostos com pontos de ebulição mais baixos e/ou com uma retenção menos forte na fase estacionária sejam sucessivamente libertados e atinjam primeiro o detetor. Ou seja, os compostos que possuem pontos de ebulição mais baixos eluem da coluna mais cedo do que os que possuem pontos de ebulição mais elevados. Assim, na verdade existem duas forças de separação distintas, a temperatura e a interação dos analitos com a fase estacionária. As temperaturas normalmente utilizadas no forno vão dos 40 aos 325°C [132, 133].

Existem dois tipos de colunas cromatográficas, as capilares e as empacotadas. As colunas cromatográficas capilares de sílica fundida são as mais utilizadas em aplicações GC-MS, especialmente em estudos metabolômicos. Estas colunas possuem um filme fino de fase líquida ligado às paredes da coluna com um diâmetro estreito (0,25 mm ou 1,8 mm). As colunas capilares podem operar em temperaturas elevadas e fornecer uma resolução cromatográfica elevada. Devido ao seu diâmetro pequeno, a capacidade das colunas de 0,25 mm está limitada a cerca de 50-100 ng por componente da mistura. Na análise metabolômica têm sido utilizadas colunas com polaridade variada (DB-1 a DB-50), diferente composição química nas fases estacionárias e comprimentos variados (10 a 60 metros) [132, 133].

Como referido, os compostos voláteis de uma solução injetados no cromatógrafo gasoso, percorrem diferencialmente a fase estacionária, sendo no fim transferidos para o MS. A MS possui como princípio a produção de iões na fase gasosa [8]. Estes iões são separados de acordo com a sua razão massa/carga e posteriormente detetados. O espectro de massas resultante é um gráfico de abundâncias relativas dos iões gerados. Através desta metodologia pode ser obtida uma seletividade elevada, o que é de extrema importância na análise quantitativa. A MS envolve assim cinco operações: introdução da amostra, ionização, análise da massa, deteção de iões e armazenamento ou manipulação de dados [132].

Os processos de ionização mais utilizados na MS são a Ionização por Impacto Eletrónico (EI), a Ionização Química (CI), a Ionização por Bombardeamento de Átomos (FAB) e Ionização por Dessorção da Matriz por Laser (MALDI) [132]. O impacto eletrónico (EI) é o método de ionização mais utilizado. O EI é realizado numa fonte de iões em alto vácuo, onde os analitos vaporizados são bombardeados com eletrões a 70 eV. Isto faz com que as moléculas fiquem com um excesso de energia formando-se vários fragmentos iónicos. O padrão de fragmentação é característico de uma determinada molécula e por isso pode ser útil na determinação da estrutura do analito. No entanto, alguns compostos fragmentam na totalidade e não originam iões moleculares. Por isso, a CI também tem sido utilizada como alternativa em vários estudos. A CI é uma técnica de ionização relativamente mais suave, produzindo menos fragmentação que a EI. Na CI, os iões são produzidos através da colisão do analito com os iões de um gás reacional, sendo assim capaz de produzir iões moleculares para alguns compostos voláteis que não seriam possíveis de obter com EI [132, 133].

Na técnica FAB, a amostra é dissolvida numa matriz líquida, por exemplo em glicerol. Posteriormente são colocados alguns microlitros dessa solução numa superfície metálica localizada na extremidade de uma sonda, sendo em seguida inserida no MS. A amostra líquida é bombardeada por átomos energéticos, normalmente de árgon ou xénon. As

moléculas são libertadas da superfície metálica, passam para a fase gasosa e por fim ionizam-se [136].

No caso da MALDI, é feita a dissolução da amostra numa matriz, de seguida a mistura é aplicada numa sonda de laser e evaporizada. Quando a sonda é incluída no MS, um feixe laser pulsado é incidido sobre a superfície. Ao ser absorvida a energia do laser, ocorre ionização das moléculas da matriz [136]. Após serem produzidos, os iões são separados no analisador de massas de acordo com a sua razão massa/carga [132].

Existem vários tipos de analisadores, nomeadamente o quadrupolo, o campo magnético, o Captador de iões (*Ion Trap*) e o tempo de voo (TOF). Destes o mais utilizado é o analisador quadrupolo [103, 132].

O quadrupolo é constituído por quatro eléctrodos paralelos, sendo aplicados dois potenciais de polaridade oposta em cada par de eléctrodos. Desta forma, ao atravessarem o quadrupolo, os iões são separados de acordo com as suas razões  $m/z$  e apenas um ião com determinada razão  $m/z$  atinge o detetor.

Quanto ao campo magnético, os iões são separados de acordo com o momento e carga do ião. Os iões são acelerados da fonte para o analisador por um campo eléctrico deslocando-se numa trajetória circular ao longo do campo magnético. No caso da TOF, é medido o tempo que os iões com diferentes massas gastam a deslocarem-se da fonte de iões até ao detetor.

O analisador captador de iões é constituído por três eléctrodos, um eléctrodo em forma de anel e outros dois eléctrodos. Neste tipo de analisador é aplicado um potencial de modo a criar um campo eléctrico fazendo com que os iões permaneçam no interior do analisador. A variação no potencial aplicado promove uma desestabilização dos iões de menor razão  $m/z$ , fazendo com que estes sejam libertados através de um orifício de um dos eléctrodos [136]. Quando são libertados do analisador, os iões são extraídos através do vácuo, passam pelo amplificador onde a corrente iónica é registada pelo computador, traçando-se deste modo os espetros. A deteção geralmente é realizada através de um detetor multiplicador de eletrões ou através de copos de Faraday. Estes são detetores que possuem uma amplificação elevada, tempo de resposta rápido, baixa razão sinal/ruído e alta eficiência na recolha de iões [132, 136].

A GC-MS é assim uma combinação de duas ferramentas analíticas poderosas: a cromatografia gasosa pela alta eficiência de separação dos componentes de misturas complexas, e a espectrometria de massa pela confirmação da identidade desses componentes e pela identificação de compostos desconhecidos que estão presentes em amostras gasosas [5, 132]. A GC-MS tem expandido rapidamente para novas áreas, como a farmacêutica,

ambiental, forense, alimentar, química, petrolífera, entre outras. Entre as várias técnicas convencionalmente utilizadas para traçar o perfil metabólico, a metodologia GC-MS tem provado ser uma ferramenta metabolômica robusta e amplamente utilizada na identificação e quantificação de metabolitos devido à sua elevada sensibilidade, resolução dos picos e reprodutibilidade [133, 137, 138].

## **1.6. Análise Multivariada**

A análise multivariada (MVA) desempenha um papel muito importante na análise metabolômica. A presença de diversos compostos nos fluidos biológicos e a variabilidade existente em cada amostra individual, realçam a importância da MVA nos estudos metabolômicos. A identificação dos compostos que definem o objeto de estudo e as variações causadas por fatores experimentais, ambientais ou pela variabilidade da amostragem, fazem com que seja necessário utilizar uma metodologia MVA robusta de modo a verificar as tendências do conjunto de dados [139].

Nos estudos que envolvem a determinação de perfis metabolômicos, os métodos de MVA são utilizados para diferenciar as classes que estão presentes em conjuntos de dados complexos. Uma das técnicas mais utilizadas com esta finalidade é a PLS-DA [139]. Este método envolve a utilização de uma matriz  $Y$  contendo variáveis binárias que definem os conjuntos da amostra para pré-definir grupos e permitir a extração de informação/variabilidade relevante que possa descrever as razões para os padrões observados (clusters) [140]. Esta metodologia permite compreender quais as variáveis, neste caso quais os metabolitos, que mais contribuem para a separação observada [141].

Antes de ser efetuada a MVA, os dados metabolômicos devem ser transformados, uma vez que estes sofrem variações causadas por razões experimentais ou biológicas [139]. A variação experimental poderá ocorrer devido a erros humanos (preparação e /ou extração de amostras) ou devido a variações instrumentais (alterações na temperatura do instrumento, degradação da amostra ou perda de sensibilidade nos equipamentos). Outra possibilidade são as divergências biológicas, por exemplo, a existência de diferentes concentrações dos fluidos biológicos, que podem ser erradamente consideradas como possíveis características de interesse [139].

A MCCV é uma técnica poderosa e amplamente utilizada, sendo descrita pela primeira vez por Picard e Cook [142]. Esta metodologia pode evitar a existência de um modelo demasiado amplo e portanto diminuir o risco de ocorrer sobre ajustamento dos dados [143]. A MCCV divide os dados num conjunto de aprendizagem e num conjunto de teste. O modelo

é desenvolvido no conjunto de aprendizagem e o erro é avaliado no conjunto de teste. As estimativas do conjunto de teste são calculadas através das divisões aleatórias dos testes de aprendizagem e cada caso apenas ocorre no conjunto de aprendizagem ou no conjunto de teste, mas não em ambos [143]. A MCCV reduz substancialmente a variação da estimativa de erro da divisão da amostra [143]. Através da MCCV é possível obter a taxa de classificação do modelo estatístico, assim como a sua sensibilidade e especificidade. A taxa de classificação indica as amostras identificadas corretamente, a sensibilidade mostra a percentagem de casos positivos que são identificados corretamente e a especificidade mede a percentagem dos casos negativos que são verdadeiramente negativos [144, 145].

## 2. EXPERIMENTAL

### 2.1. Amostragem

Neste estudo, as amostras de urina e saliva de indivíduos sem neoplasia (grupo de controlo) foram doadas por voluntários saudáveis e as amostras de indivíduos com neoplasia da mama e do pulmão (grupo oncológico) foram colhidas na Unidade de Hemato-Oncologia do Centro Hospitalar do Funchal (CHF), aquando da consulta dos diferentes pacientes. O número total de amostras de urina colhidas foi de 30 para o cancro da mama e de 16 para o cancro do pulmão. Quanto às amostras salivares, foram colhidas um total de 36 amostras para o cancro da mama e 13 para o cancro do pulmão. Para o grupo de controlo foram recolhidas 16 urinas e 16 salivas. Na **Tabela 1** está resumida a amostragem usada neste estudo.

**Tabela 1-** Resumo do número de amostras colhidas e estudadas por género, faixa etária, hábitos tabágicos e por neoplasia.

Tipo de Amostra	Grupo	Sexo		Idades	Fumador
		M	F		
Urina	Cancro da mama	0	30	35-81	2
	Cancro do pulmão	8	8	40-80	12
	Controlo	7	9	18-63	0
Saliva	Cancro da mama	0	36	39-73	4
	Cancro do pulmão	6	7	40-78	10
	Controlo	7	9	18-63	0

As amostras de urina foram colhidas num frasco coletor de urinas e as amostras de saliva em vials de vidro de 8 mL. Após a colheita, as amostras foram armazenadas à temperatura de -80°C até serem analisadas.

Todos os indivíduos que participaram neste estudo foram selecionados de forma aleatória e voluntária, depois de devidamente informados sobre a investigação. Adicionalmente, este estudo foi submetido à aprovação da Comissão de ética do CHF (Anexos no formato digital, *pág.*102)

## 2.2. Metodologia Analítica

O estabelecimento do padrão metabolómico volátil da urina e da saliva de pacientes com cancro da mama e do pulmão e ainda de indivíduos saudáveis foi realizada recorrendo à técnica HS-SPME seguida de GC-MS. Às matrizes de dados obtidas foram aplicadas ferramentas estatísticas com o intuito de identificar potenciais biomarcadores através da comparação dos perfis voláteis de pacientes oncológicos e do grupo de controlo.

### 2.2.1. Otimização dos parâmetros HS-SPME

De modo a selecionar as melhores condições para a extração dos metabolitos voláteis presentes nas amostras salivares, foram testadas cinco fibras, nomeadamente a CAR/PDMS, PDMS, PDMS/DVB, DVB/CAR/PDMS e PA (todas fabricadas pela Supelco, Bellefonte, U.S.A). Para além disto foram testados os tempos (30, 45 e 60 min) e temperaturas de extração (28, 38 e  $48\pm 1^\circ\text{C}$ ), pH, agitação, força iónica (0%, 5%, 10%, 15% e 20% de cloreto de sódio) e volume das amostras (1 mL, 2 mL e 4 mL). As condições ótimas foram determinadas pela totalidade das áreas dos picos obtidos em cada parâmetro e pelo número de metabolitos extraídos.

É importante referir que a fibra utilizada nas extrações foi prévia e diariamente condicionada no injetor do GC durante 6 min a  $250^\circ\text{C}$  com a finalidade de remover possíveis interferentes presentes na fibra.

Após a extração, procedeu-se à identificação e quantificação, por GC-MS, dos metabolitos voláteis da urina e da saliva.

### 2.2.2. Preparação da amostra e Extração HS-SPME

Na análise das amostras de saliva dos grupos controlo e oncológico foram utilizadas alíquotas de 1 mL em vials de 4 mL, aos quais foram adicionados 0,125 mL de ácido clorídrico (5 M) para ajustar o pH, e por último 10% de cloreto de sódio (m/v) com o objetivo de promover o *salting-out* dos metabolitos.

Quanto às amostras de urina do grupo controlo e oncológico, alíquotas de 4 mL foram transferidas para um vial de 8 mL e adicionados 0,5 mL de ácido clorídrico (5 M) e 0,8 g de cloreto de sódio, tal como desenvolvido por Silva *et al* [54].

De seguida, tanto para as amostras de saliva como para as amostras de urina, o vial foi selado com uma tampa constituída por um septo de politetrafluoretileno (PTFE) /silicone.

Para as amostras salivares a fibra foi exposta ao *headspace* durante 45 minutos a  $37\pm 1^\circ\text{C}$ . Em relação às amostras de urina, a fibra foi colocada em contacto com o *headspace* durante 60 minutos a  $50\pm 1^\circ\text{C}$  (Silva *et al* [54]). Todas as extrações foram efetuadas com uma velocidade de agitação constante de 800 rpm com o objetivo de facilitar a difusão dos analitos para o *headspace*. Ao terminar a extração, a fibra foi recolhida e retirada do vial e finalmente colocada no injetor do cromatógrafo gasoso durante 6 min. Desta forma, os metabolitos voláteis retidos na fibra foram desorvidos e transportados para a coluna cromatográfica.

### 2.2.3. Condições para análise por GC-MS

A realização das análises cromatográficas foi efetuada num sistema GC-qMSD composto por um cromatógrafo gasoso Agilent Technologies 6890 acoplado a um MS Agilent 5973 N e equipado com uma coluna capilar de sílica fundida BP20 (SGE, Dortmund, Alemanha) com um filme de espessura  $60\text{ m} \times 0,25\text{ mm}$  de espessura do filme  $\times 0,25\ \mu\text{m}$  de diâmetro interno. O seguinte protocolo cromatográfico foi empregue na separação dos analitos antes da análise por MS: a temperatura inicial da coluna foi de  $45^\circ\text{C}$ , mantendo-se constante durante 5 min, posteriormente foi programada para aumentar  $2^\circ\text{C min}^{-1}$  até aos  $150^\circ\text{C}$ , permanecendo nessa temperatura durante 10 min. De seguida aumentou-se  $15^\circ\text{C min}^{-1}$  até aos  $220^\circ\text{C}$ , mantendo-se deste modo até ao final. O tempo total de corrida foi assim de 87 min. O fluxo da coluna foi mantido constante a  $1\text{ mL min}^{-1}$  usando Hélio (Helium N60, Air Liquide) como gás de arraste. As injeções foram operadas utilizando o modo *splitless* e a temperatura do injetor encontrava-se a  $250^\circ\text{C}$ . Para o MS Agilent 5973 N, as temperaturas para a linha de transferência, para o quadrupolo e para a fonte de iões foram 270, 150 e  $230^\circ\text{C}$ , respetivamente. As aquisições foram realizadas no modo *full scan* com ionização por impacto eletrónico, sendo que a energia de ionização utilizada foi de 70 eV e a série de aquisição de massas entre 30 – 300 m/z.

A identificação dos metabolitos foi conseguida através da interpretação manual do espectro e através da comparação dos espectros obtidos com os da biblioteca NIST05, com um grau de similaridade igual ou superior a 75%.

### 2.3. Análise Multivariada

A técnica de análise estatística multivariada, mais precisamente a PLS-DA foi utilizada para verificar a distribuição das variáveis dos grupos oncológicos e controlo e detetar metabolitos voláteis que possam indicar diferenças ou similaridades entre as amostras estudadas. As amostras foram normalizadas por quartil. Esta é uma técnica que torna duas

distribuições idênticas de um ponto de vista estatístico. Após a normalização, os dados foram homogeneizados entre zero e um. Todos cálculos foram efetuados usando o *software* Unscrambler X 10.2, 2013.

A robustez dos dados obtidos foi realizada por MCCV com 500 iterações. O conjunto de calibração continha 60% dos dados e o conjunto de validação 40%. Com os resultados obtidos verificou-se o poder preditivo, a taxa de classificação, a sensibilidade e especificidade. A sensibilidade e a especificidade foram descritas a partir da matriz de confusão dando origem a um mapa ROC que, por sua vez, permitiu avaliar a significância dos resultados. A sensibilidade foi calculada através da razão entre os verdadeiros positivos (amostras de indivíduos diagnosticados com cancro) e o número total de amostras modeladas que corresponde à soma dos verdadeiros positivos e falsos negativos. Por outro lado, a especificidade foi determinada a partir da relação entre os verdadeiros negativos (amostras do grupo controlo) e o número total de amostras de indivíduos saudáveis, isto é, a soma dos verdadeiros negativos e dos falsos positivos.

### **3. RESULTADOS e DISCUSSÃO**

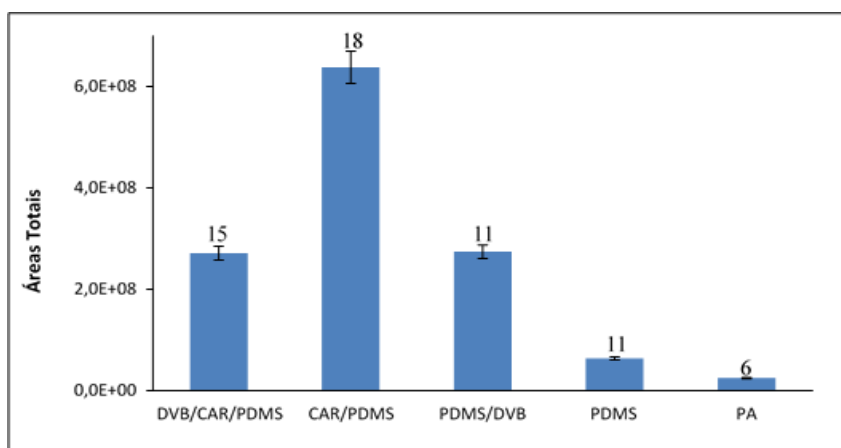
Ao longo deste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no trabalho experimental efetuado, nomeadamente os resultados da otimização da técnica extrativa usada (HS-SPME) e os referentes à identificação dos metabolitos voláteis presentes na saliva e urina dos pacientes oncológicos e dos indivíduos saudáveis, que permitirá estabelecer o padrão metabolómico volátil das matrizes em estudo e identificar metabolitos com potencial aplicação na diferenciação entre os pacientes oncológicos e os indivíduos saudáveis.

#### **3.1. Otimização da HS-SPME para a extração de metabolitos voláteis presentes na saliva**

Com o objetivo de maximizar a eficiência de extração da HS-SPME, procedeu-se à otimização dos vários parâmetros experimentais que influenciam a eficiência de extração. Assim, o tipo de fibra, o tempo de extração, a temperatura de extração, o volume de amostra, o pH, a agitação e a força iónica, foram os parâmetros avaliados na otimização. Para o efeito foi utilizada uma solução de saliva de vários indivíduos sem patologia oncológica.

##### **3.1.1. Seleção do tipo fibra**

Para a seleção da fibra mais adequada ao estudo das amostras salivares foram testadas e comparadas cinco fibras de SPME com diferentes fases estacionárias e espessuras, mais precisamente a fibra PDMS (100  $\mu\text{m}$ ), a PA (85  $\mu\text{m}$ ), a DVB/CAR/PDMS (50/30  $\mu\text{m}$ ), a CAR/PDMS (75  $\mu\text{m}$ ) e a PDMS/DVB (65  $\mu\text{m}$ ). Para testar este parâmetro foram utilizadas as seguintes condições experimentais: 45 minutos de tempo de extração a uma temperatura de  $37\pm 1^\circ\text{C}$ , 0,2g de NaCl, pH 1-2 e velocidade de agitação constante a 800 rpm. A seleção da melhor fibra teve por base o número de metabolitos extraídos e identificados, a área total obtida e a reprodutibilidade da fibra. A Figura 6 mostra os resultados referentes aos diferentes tipos de fibra estudados.

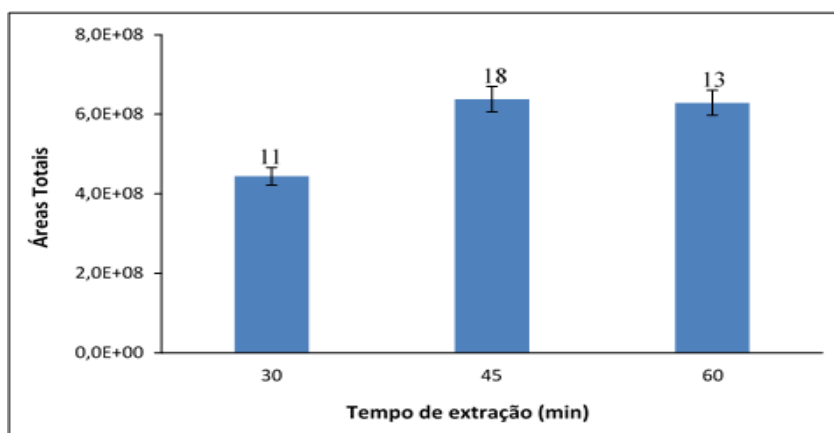


**Figura 6-** Influência do tipo de fibra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

Ao analisar os resultados obtidos verificou-se que a fibra CAR/PDMS foi a mais eficaz na extração dos metabolitos voláteis, uma vez que a área total obtida e o número de metabolitos extraídos foram superiores comparativamente aos das outras fibras estudadas. Este comportamento está relacionado com as características de polaridade da fibra em questão. Esta fibra proporciona um caráter bipolar pois contém no seu revestimento um grupo polar e outro apolar permitindo, desta forma, a adsorção de analitos de média e de baixa polaridade [146]. Por sua vez, as fibras que mostraram uma menor eficiência extratora foram a PDMS e a PA. Assim, a fibra selecionada para a extração dos metabolitos voláteis foi a CAR/PDMS.

### 3.1.2. Seleção do Tempo de Extração

Uma vez que a metodologia HS-SPME é um processo que envolve o equilíbrio entre os analitos presentes na amostra e a fibra, é importante selecionar o tempo necessário para que este seja atingido. De modo a avaliar a influência do tempo de extração na eficiência extrativa da HS-SPME foram ensaiados diferentes tempos de extração, 30, 45 e 60 min, utilizando a fibra previamente selecionada (CAR/PDMS) e as mesmas condições experimentais. Os resultados obtidos estão ilustrados na **Figura 7**.



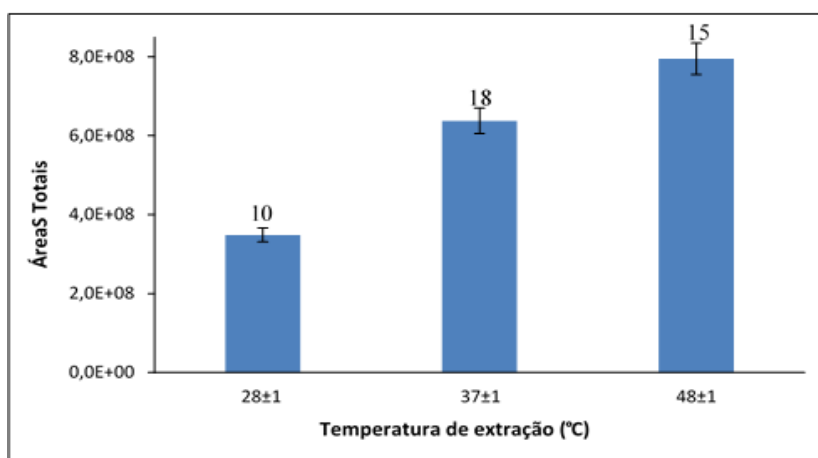
**Figura 7-** Influência do tempo de extração na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

Através da Figura 7 é possível verificar um aumento na área total e no número de metabolitos identificados dos 30 para os 45 minutos. No entanto, dos 45 para os 60 minutos de extração observa-se uma diminuição na área total e no número de metabolitos detetados. Uma vez que aos 45 minutos foram obtidos um número de metabolitos e uma área total superiores e, com isto uma maior eficiência de extração, este foi o tempo selecionado para realizar a extração dos metabolitos voláteis da saliva.

### 3.1.3. Seleção da Temperatura de Extração

A temperatura de extração é um outro parâmetro importante na eficiência de extração por HS-SPME. Genericamente o aumento da temperatura promove um aumento da difusão dos analitos para o *headspace*, e conseqüentemente deste para a fase estacionária, permitindo deste modo obter uma extração mais eficiente [147]. No entanto, não se devem usar temperaturas muito elevadas pois poderão surgir metabolitos provenientes da isomerização de alguns metabolitos ou da degradação [148]. De modo a selecionar a temperatura mais adequada para extrair os metabolitos voláteis presentes na saliva, foram testadas e comparadas três temperaturas diferentes, 28, 37 e 48±1°C. A Figura 8 apresenta os resultados obtidos para as três temperaturas estudadas. Neste ensaio foi utilizada a fibra CAR/PDMS, 45 minutos de extração e agitação contante (800 rpm). Como podemos verificar pela **Figura 8**, ocorreu um aumento gradual na área total de extração dos 28 aos 48±1°C. Apesar de se verificar uma maior área total aos 48±1°C, foi aos 37±1°C que se obteve um maior número

de metabolitos e além disso por ser a temperatura mais próxima à temperatura corporal, esta foi selecionada para efetuar as extrações subsequentes.

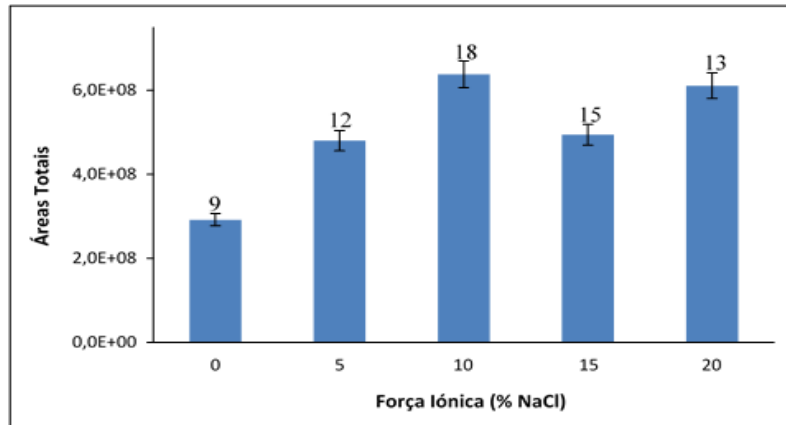


**Figura 8-** Influência da temperatura de extração na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

#### 3.1.4. Influência da Força Iônica do meio

A eficiência da técnica SPME depende da extensão da transferência do analito da amostra para o *headspace* e deste para a fibra. Este processo pode ser potenciado pelo aumento da força iônica da amostra, ou seja, a eficiência de extração do analito poderá aumentar devido ao efeito de “salting out”, no qual as moléculas de água formam esferas de hidratação em torno dos sais iônicos (NaCl, KCl, entre outros) reduzindo a quantidade de água disponível para dissolver as moléculas do analito. Este comportamento é verificado especialmente em analitos com baixa hidrofobicidade. No entanto, este aumento na força iônica pode originar uma diminuição na movimentação dos analitos para a fibra, pois as moléculas polares podem participar em interações electrostáticas com os sais iônicos presentes na solução [148]. Foram testadas diferentes concentrações de cloreto de sódio (NaCl), mais precisamente 0, 5, 10, 15 e 20% (m/v).

A **Figura 9** mostra o efeito da força iônica na eficiência de extração por HS-SPME. Através desta, é possível verificar que os melhores resultados foram obtidos com a concentração de 10% (m/v) (maior número de metabolitos e área total mais elevada).

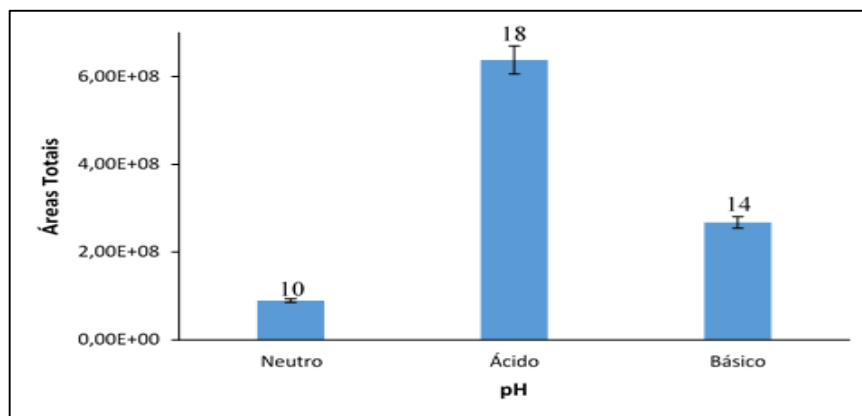


**Figura 9-** Influência da força iônica na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

### 3.1.5. Ajuste do pH da Amostra

O pH do meio influencia a eficiência da extração dos metabolitos ácidos e básicos [147, 148]. Estes metabolitos apenas podem ser extraídos pela metodologia SPME se estiverem presentes na forma protonada. O pH da amostra é particularmente importante para os metabolitos que possuem um grupo ionizável que é dependente do pH. Apenas a forma não dissociada é extraída pelo revestimento da fibra [148].

De modo a estudar a influência do pH na eficiência de extração por HS-SPME, prepararam-se amostras com pH neutro (pH 6-7), ácido (pH 1-2 ajustado com HCl 5M) e básico (pH 9-10 ajustado com NaOH 1M). Através da **Figura 10** é possível concluir que o pH ácido é mais eficiente que o pH básico e muito mais que o pH neutro, pois neste o número de metabolitos e área total são superiores.

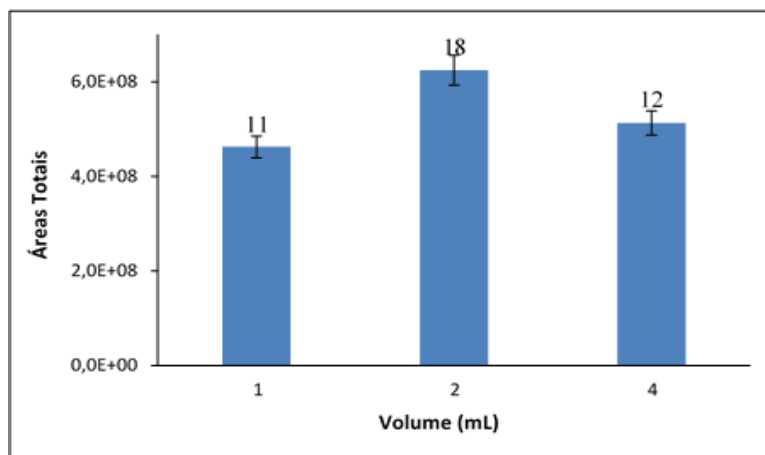


**Figura 10-** Influência do pH da amostra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

### 3.1.6. Efeito do Volume da Amostra

Os volumes da amostra e do *headspace* disponível no tubo de amostragem desempenham um papel importante na análise realizada por SPME, afetando tanto a quantidade de analito extraída, como a cinética do processo de extração [149]. O tempo de equilíbrio, por exemplo, pode ser significativamente reduzido pela manipulação do volume do *headspace* ou pelo aumento dos coeficientes de partição entre o *headspace* e a amostra (através do aumento da temperatura) [150].

Neste caso, foram testados três volumes de amostra (1, 2 e 4 mL), tendo-se verificado que o volume que permitiu obter uma extração mais eficiente foi o de 2 mL. Os resultados obtidos estão descritos na **Figura 11**. No entanto, optou-se por utilizar um volume de 1 mL de modo a ser possível efetuar as extrações em duplicado, pois as amostras recolhidas possuíam cerca de 2 mL.



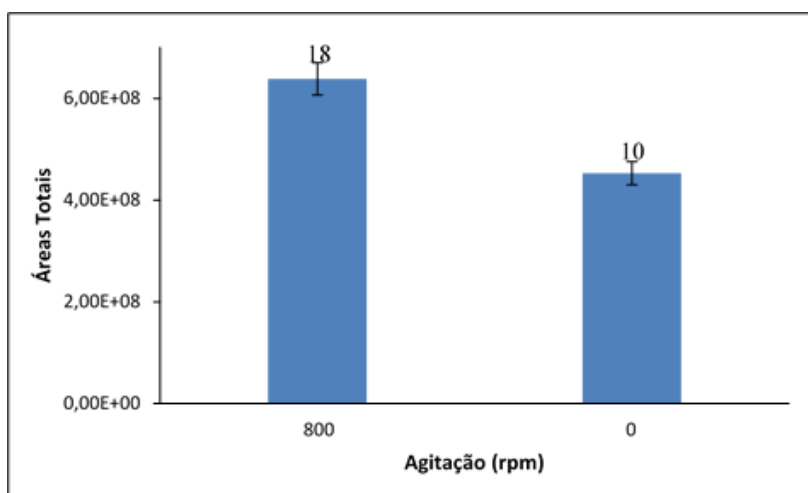
**Figura 11-** Influência do volume da amostra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

### 3.1.7. Influência da Agitação

A agitação da amostra é um fator que influencia o tempo necessário para atingir o equilíbrio, pois facilita a transferência da massa da amostra para o *headspace* diminuindo, conseqüentemente, o tempo necessário para atingir o equilíbrio. Além disso, a agitação é importante nas análises biomédicas uma vez que determinadas amostras biológicas possuem uma viscosidade relativamente elevada e coeficientes de difusão baixos [147].

Ao ser realizado o estudo da influência da agitação na extração dos metabolitos voláteis, foram efetuadas extrações com agitação (800 rpm) e sem agitação. Através da **Figura 12** é possível verificar que a agitação facilita a libertação dos metabolitos voláteis

pois o número e a área total de metabolitos identificados foram superiores aos das análises realizadas sem agitação.



**Figura 12-** Influência da agitação da amostra na eficiência de extração dos metabolitos voláteis (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados).

Na **Tabela 2** estão sumarizados os parâmetros otimizados da metodologia HS-SPME utilizados na extração dos metabolitos voláteis da saliva dos pacientes oncológicos e do grupo de controlo.

**Tabela 2-** Parâmetros utilizados na extração dos metabolitos voláteis da saliva dos indivíduos dos grupos controlo e oncológico por HS-SPME.

Parâmetros de HS-SPME	
<b>Fibra</b>	CAR/PDMS (75 µm)
<b>Temperatura de extração</b>	37±1 °C
<b>Tempo de extração</b>	45 min
<b>Força Iónica</b>	10% NaCl (m/v)
<b>pH</b>	1-2
<b>Volume da amostra</b>	1 mL
<b>Agitação</b>	800 rpm

### 3.2. Identificação de VOMs potenciais biomarcadores do cancro da mama e do pulmão

Após a otimização da metodologia HS-SPME para as amostras salivares, efetuou-se a identificação de VOMs presentes nas amostras biológicas (urina e saliva), utilizando a metodologia HS-SPME associada à GC-MS. A extração dos VOMs das amostras de urina foi efetuada tendo por base o trabalho de Silva *et al* [54]. Na **Tabela 1** (secção 2.1.) estão descritas as amostras analisadas (urina e saliva) de indivíduos com neoplasia da mama e do

pulmão (grupo oncológico) e de indivíduos saudáveis (grupo controlo). A separação dos VOMs foi realizada através da técnica de GC e a identificação efetuada com recurso à MS por comparação dos espectros de massa de cada metabolito detetado nas amostras com os disponíveis na biblioteca NIST05, com similaridade superior ou igual a 75%. Para a quantificação dos metabolitos foi utilizado o modo de monitorização por ião simples (SIM).

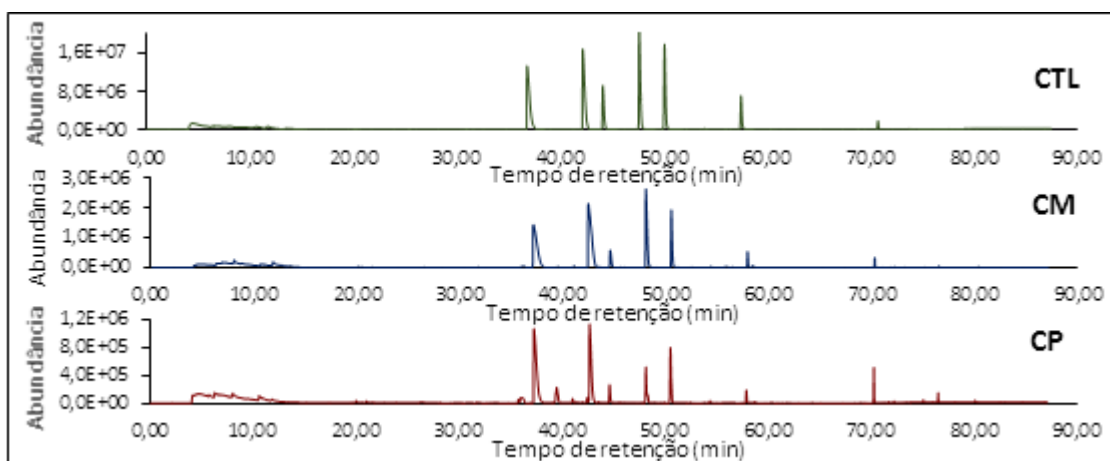
### 3.2.1. Estabelecimento do padrão metabolómico volátil da saliva

No estabelecimento do perfil metabolómico volátil da saliva foram analisadas 16 amostras de indivíduos saudáveis e 49 amostras do grupo oncológico, das quais 36 pertenciam a indivíduos com cancro da mama e 13 a pacientes com cancro do pulmão (Tabela 3).

**Tabela 3-** Número de amostras analisadas e de metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva do grupo de controlo e de pacientes oncológicos.

	Controlo	Cancro da mama	Cancro do pulmão
Nº de amostras analisadas	16	36	13
Nº de metabolitos identificados	55	121	67

Na **Figura 13** estão representados os cromatogramas característicos de amostras de saliva de um indivíduo do grupo controlo e de indivíduos com neoplasia da mama e do pulmão.

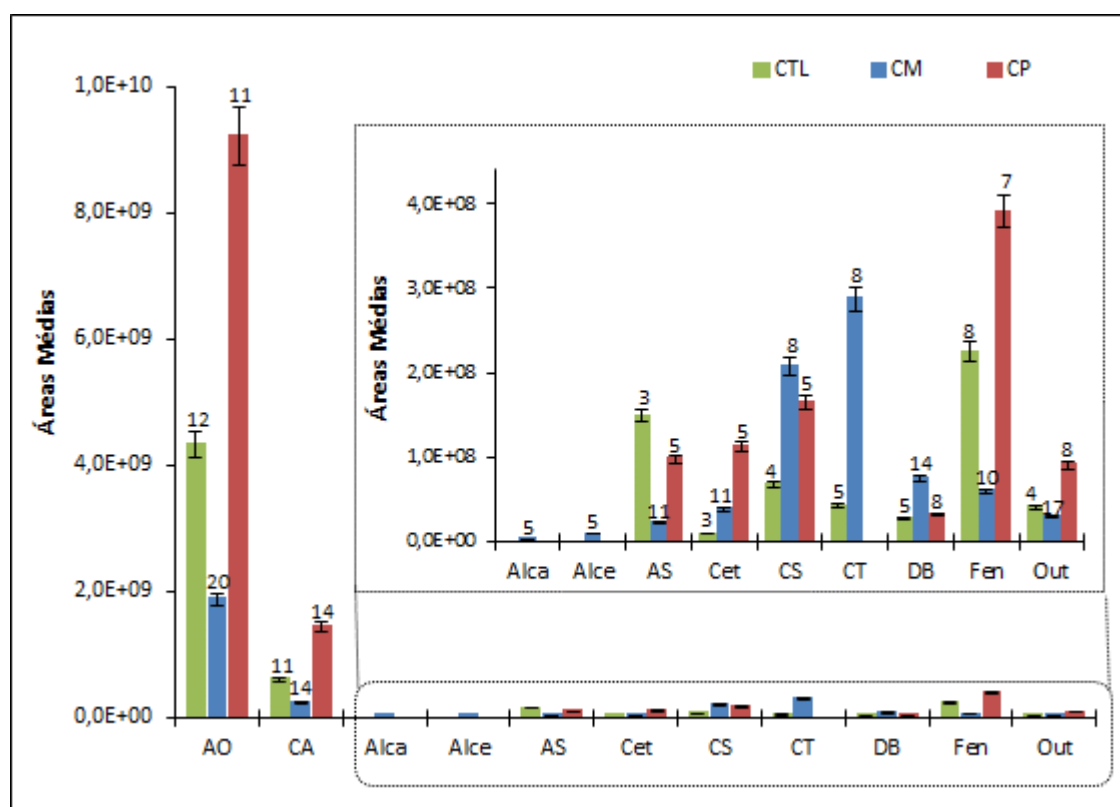


**Figura 13-** Cromatogramas típicos do perfil metabolómico volátil da saliva de um indivíduo do grupo controlo (CTL) e de indivíduos com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).

Através da análise qualitativa e quantitativa dos cromatogramas obtidos foi possível identificar 55 metabólitos voláteis no grupo controlo, e 121 no grupo dos pacientes com cancro da mama. Na saliva dos pacientes com cancro do pulmão foram detetados 67 metabólitos voláteis (**Tabela 3**). Nas **Tabelas E, F e G** (págs.149, 153 e 173, respetivamente) em anexo no formato digital estão apresentados os valores médios das áreas referentes a cada indivíduo.

Os metabólitos voláteis identificados estão incluídos em diversas famílias químicas, nomeadamente nos ácidos orgânicos, alcanos, alcenos, álcoois superiores, cetonas, compostos azotados, compostos sulfurados, compostos terpénicos, derivados benzénicos e fenóis. Os metabólitos não pertencentes a nenhuma destas famílias químicas foram agrupados no grupo designado de “Outros”.

Na **Figura 14** estão representados, por família química, as áreas médias e o número de metabólitos voláteis identificados nos três grupos estudados.



**Figura 14-** Valores das áreas médias por família química obtidos para o grupo controlo (CTL) e para pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP) (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabólitos identificados). Legenda: AO-ácidos orgânicos; CA- compostos azotados; Alca- alcanos; Alce- alcenos; AS- álcoois superiores; Cet- cetonas; CS- compostos sulfurados; CT- compostos terpénicos; DB-derivados benzénicos; Fen-fenóis; Out- outros compostos.

Através desta figura podemos observar que no grupo controlo a família química com maior influência no perfil volátil, tendo em conta a área média, é a dos ácidos orgânicos (79%), pois possui uma área analítica muito superior às restantes famílias. Com uma contribuição inferior para o perfil volátil estão os compostos azotados (11%), fenóis (4%) e álcoois superiores (3%). Por outro lado, as famílias químicas que menos contribuem para o perfil volátil deste grupo são os compostos sulfurados (1%), compostos terpénicos (1%), as cetonas (0,8%) e por fim os derivados benzénicos (0,5%).

No grupo dos pacientes com cancro da mama, os ácidos orgânicos (66%) apresentam a maior área média. De seguida estão os compostos terpénicos (10%), os compostos azotados (8%) e os compostos sulfurados (7%). As famílias químicas que menos contribuem para o perfil volátil deste grupo são os derivados benzénicos (3%), os fenóis (2%), as cetonas (1%), os álcoois superiores (1%), os alcenos (0,3%) e por último os alcanos (0,1%).

Relativamente ao padrão metabolómico volátil da saliva dos pacientes com cancro do pulmão são os ácidos orgânicos (80%) que, tal como se verifica nos dois grupos anteriores, possuem a maior área média. Em menos extensão encontram-se os compostos azotados (13%), fenóis (3%), os compostos sulfurados (1%), as cetonas (1%), os álcoois superiores (1%) e por fim os derivados benzénicos (0,3%).

Em relação ao número de metabolitos identificados em cada família química podemos verificar que para o grupo controlo são os ácidos orgânicos que possuem o maior número de metabolitos voláteis (12). Em seguida estão os compostos azotados (11), os fenóis (8), os compostos terpénicos (5), os derivados benzénicos (5), os compostos sulfurados (4) e por último estão os álcoois superiores (3) e as cetonas (3). Nos pacientes com cancro da mama a família química mais significativa corresponde aos ácidos orgânicos (20), seguindo-se os compostos azotados (14), os derivados benzénicos (14), os álcoois superiores (11), as cetonas (11), os fenóis (10), os compostos sulfurados (8), os compostos terpénicos (8) e por último os alcanos (5) e os alcenos (5). A família química com maior número de metabolitos nos pacientes com cancro do pulmão corresponde aos compostos azotados (14). Com um número menor de compostos estão os ácidos orgânicos (11), os derivados benzénicos (8) e os fenóis (7). Em relação às famílias menos representativas, estas são a dos álcoois superiores (5), as cetonas (5) e os compostos sulfurados (5).

A comparação entre o grupo controlo e o grupo do cancro da mama permite verificar que os ácidos orgânicos, os compostos azotados, os álcoois superiores e os fenóis possuem uma área média superior no grupo controlo. Por outro lado, a área média das cetonas,

compostos sulfurados, compostos terpénicos e dos derivados benzénicos foi superior no grupo do cancro da mama. Para além disto, existem duas famílias químicas que estão presentes apenas no grupo do cancro da mama, nomeadamente os alcanos e os alcenos.

Ao equipararmos o grupo controlo com o grupo dos pacientes com cancro do pulmão é possível constatar que as famílias químicas dos ácidos orgânicos, compostos azotados, cetonas, compostos sulfurados, derivados benzénicos e fenóis detêm uma área média superior no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão. Contrariamente, a área média dos álcoois superiores é mais elevada no grupo controlo.

Pela **Figura 14** podemos observar que para ambas as neoplasias estudadas os ácidos orgânicos são a família química mais significativa. Contudo, é no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão que esta família apresenta maior área média. Relativamente às demais famílias químicas, pode-se afirmar que os álcoois superiores, as cetonas, os compostos azotados e os fenóis contêm uma área média superior no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão. No entanto, os compostos sulfurados assim como os derivados benzénicos apresentam uma maior contribuição no grupo do cancro da mama.

De um modo geral, a **Figura 14** mostra-nos que para os três grupos estudados a família química com maior área média corresponde aos ácidos orgânicos, seguindo-se os compostos azotados. Para além disto, é possível observar que os alcanos e os alcenos estão presentes apenas no grupo com cancro da mama e que a família química dos compostos terpénicos não consta no grupo dos pacientes com cancro do pulmão.

Estes metabolitos pertencentes a diversas famílias químicas podem ter origem endógena ou exógena. Os metabolitos de origem endógena podem ser produzidos durante diferentes processos bioquímicos endógenos. Por sua vez, os metabolitos exógenos podem ser assimilados através da alimentação, da inalação do ar ou ainda absorvidos pela pele [5]. Por exemplo, determinados ácidos orgânicos voláteis são intermediários importantes e compostos de processos biológicos. A presença destes compostos numa amostra normalmente está associada à atividade bacteriana. São produzidos, em grande parte, como resultado da degradação de hidratos de carbono que ocorre no intestino pela fermentação bacteriana anaeróbia [151].

O mecanismo principal que está relacionado com a produção de hidrocarbonetos no organismo é o stress oxidativo. Os alcanos são produzidos fundamentalmente pela peroxidação de ácidos gordos polinsaturados, encontrados principalmente nas membranas celulares (peroxidação lipídica). Os hidrocarbonetos saturados, tais como o etano e o pentano são produtos finais da peroxidação lipídica e têm sido amplamente utilizados na respiração

como indicadores *in vivo* não-invasivos da peroxidação lipídica [152]. Os hidrocarbonetos metilados também têm sido descritos como marcadores da peroxidação lipídica [115]. Quanto aos hidrocarbonetos insaturados, existe a suposição de que estes são formados ao longo da via do ácido mevalônico da síntese do colesterol, como por exemplo para o isopreno [115].

Os álcoois superiores, na sua maioria, derivam de alimentos e de bebidas alcoólicas sendo absorvidos pelo trato gastrointestinal. Contudo, estes também podem ter origem no metabolismo dos hidrocarbonetos [63].

Em relação às cetonas, na literatura está descrito que estas podem surgir como produtos de diversas vias bioquímicas. Por exemplo, a 4-heptanona é considerada por Walker *et al* [153] como um possível produto da descarboxilação do ácido 3-oxo-2 etilexanoico. A acetona tem sido associada ao metabolismo da dextrose e à lipólise, sendo produzida nos hepatócitos via descarboxilação do ácido acetoacético [108]. A 2-butanona é uma cetona importante sendo utilizada em diversas indústrias como precursor da síntese de tintas, colas, resinas e outros revestimentos. Durante muito tempo, este metabolito foi considerado tóxico, no entanto em 2005 foi removido da lista de poluentes perigosos do ar [154]. Embora em níveis muito mais reduzidos quando comparados com a indústria, a 2-butanona também ocorre naturalmente no ambiente pois é segregada por diferentes espécies de bactérias, fungos e plantas [155-161]. Esta cetona tem sido detetada em diversos fluidos humanos de voluntários saudáveis, incluindo secreções da pele, saliva, urina, fezes, sangue e ar exalado [162-165]. Segundo Hakim *et al* [63] a 2-butanona é considerada um contaminante dietético e ambiental. Contudo, noutros estudos foi verificada a presença aumentada da 2-butanona no ar exalado de pacientes com cirrose hepática [166], cancro do pulmão [167-169], cancro do ovário [170], infeção por *H. pylori* [171] e por sepsis [172]. Para além disto, Fu *et al* [173], verificaram que a concentração da 2-butanona no ar exalado de pacientes com cancro do pulmão de células não pequenas nos estadios II até ao IV foram significativamente superiores em comparação com os pacientes com estadio I. A 2-pentanona também surge no ar exalado de uma grande parte da população. Outras cetonas como a 2-heptanona e a 6-hidroxi-6-metil-3-heptanona foram detetadas em amostras de urina de ratos com tumores pulmonares. Com isto, a variação observada das cetonas como função do crescimento do tumor, sugere que as vias cetogénicas possivelmente estão envolvidas no cancro do pulmão (revisto em [63]).

No caso dos compostos azotados, pode dizer-se que provavelmente estes tenham origem através da decomposição bacteriana da saliva presente na cavidade oral. Esta

decomposição provoca a quebra de péptidos e de proteínas e além disso faz com que ocorra degradação de aminoácidos em compostos aminados, como por exemplo, o indol [174].

Os compostos sulfurados são produzidos nos humanos através do metabolismo incompleto da metionina na via de transaminação, podendo também ser provenientes da atividade bacteriana [108, 175]. Os fenóis voláteis estão presentes em alimentos como cereais, vegetais, frutos (uvas, maçãs e tomate), mel, café, entre outros [175-177]. Por sua vez, alguns fenóis como o fenol e o *p*-cresol possivelmente são formados a partir de compostos não tóxicos, como a tirosina, no trato digestivo de mamíferos (incluindo os seres humanos) [177]. Relativamente aos compostos terpénicos e benzénicos, existe a hipótese de que estes provenham de fontes alimentares naturais e aditivos alimentares, podendo ainda ter origem ambiental [175]. Por exemplo, o limoneno é encontrado em citrinos [178].

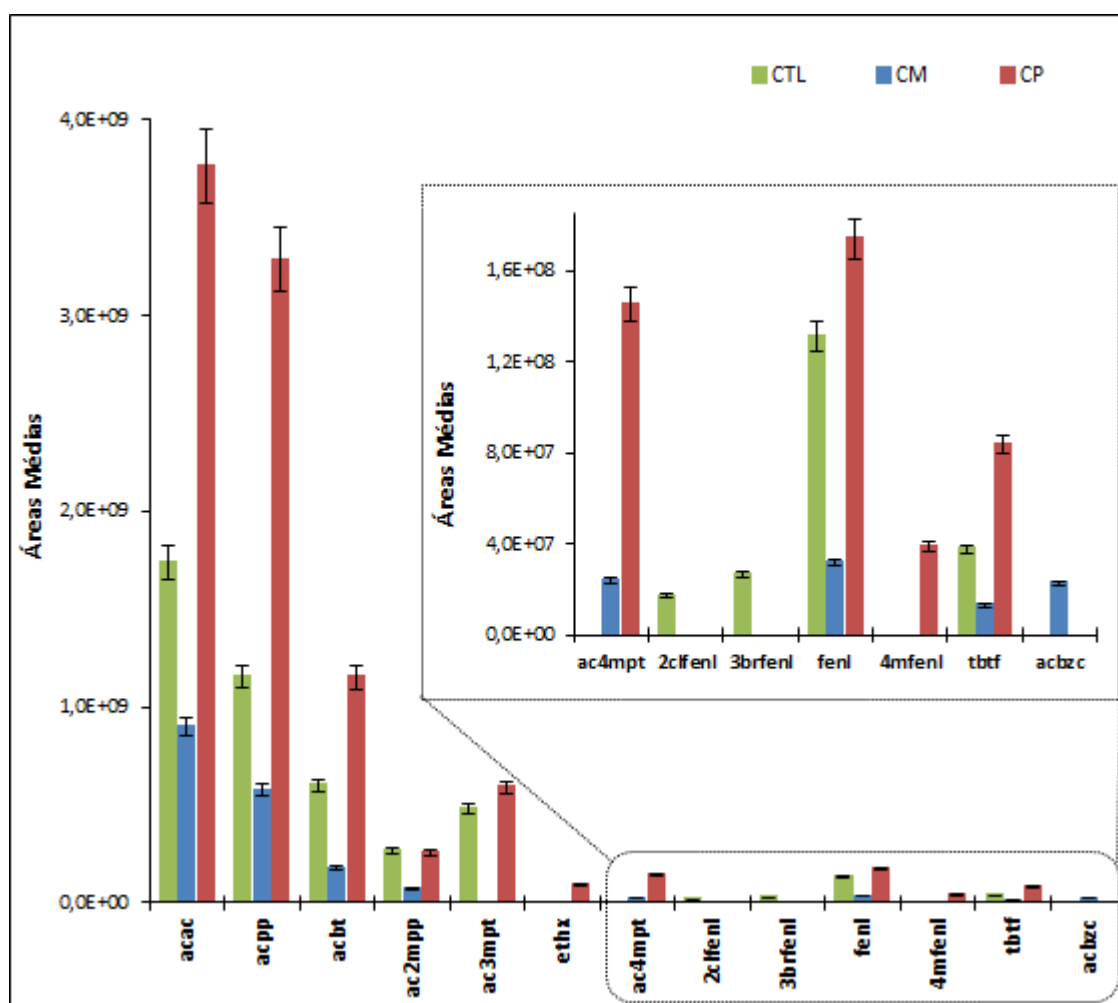
Os metabolitos identificados nos três grupos analisados com frequência de ocorrência igual ou superior a 85%, assim como a sua média total estão apresentados na tabela seguinte.

**Tabela 4-** Metabolitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 85% ( $FO \geq 85\%$ ) presentes no grupo controlo, grupo do cancro da mama e do pulmão.

Metabolito	Controlo		Cancro da mama		Cancro do pulmão	
	Média Total	Freq. Ocorrência	Média Total	Freq. Ocorrência	Média Total	Freq. Ocorrência
ácido acético	1,74E+09	100	9,00E+08	100	3,76E+09	100
2-etil-1-hexanol	1,50E+08	38	1,18E+07	50	9,12E+07	85
ácido propanoico	1,16E+09	100	5,76E+08	100	3,28E+09	100
ácido-2-metil-propanoico	2,64E+08	88	6,77E+07	97	2,54E+08	92
ácido butanoico	6,00E+08	94	1,78E+08	94	1,15E+09	100
ácido-3-metil-pentanoico	4,79E+08	88	2,16E+08	39	5,91E+08	100
ácido pentanoico	3,28E+07	13	2,33E+06	47	3,24E+07	85
ácido-4-metil-pentanoico	2,70E+08	69	2,43E+07	89	1,45E+08	85
ácido hexanoico	1,46E+07	6	1,56E+07	44	2,15E+07	100
2-cloro-fenol	1,71E+07	100	3,76E+07	6	2,93E+07	62
3-bromo-fenol	2,63E+07	100	0,00E+00	0	0,00E+00	0
fenol	1,31E+08	100	3,20E+07	100	1,74E+08	100
4-metil-fenol	7,95E+06	38	1,04E+07	31	3,89E+07	85
<i>p</i> -tert-butil-fenol	3,76E+07	100	1,31E+07	97	8,36E+07	92
ácido benzenocarboxílico	0,00E+00	0	2,28E+07	94	1,91E+07	62
	Metabolitos maioritários					
	Metabolitos com $FO < 85\%$					

Para uma análise mais detalhada efetuou-se uma comparação entre os dez metabolitos maioritários dos grupos estudados. Para tal, apenas foram considerados como metabolitos maioritários os analitos com  $FO \geq 85\%$  e com maior área média (metabolitos assinalados a

verde na **Tabela 4**). Os resultados encontram-se ilustrados na **Figura 15**. Os valores assinalados a laranja na **Tabela 4** indicam os metabolitos com FO <85%.



**Figura 15-** Valores das áreas médias dos metabolitos maioritários identificados no grupo controlo (CTL) e no grupo de pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP). Legenda: aca- ácido acético; ethx- 2-etil-1-hexanol; acpp- ácido propanoico; ac2mpp- ácido-2-metil-propanoico; acbt- ácido butanoico; ac3mpt- ácido-3-metil-pentanoico; ac4mpt- ácido-4-metil-pentanoico; 2clfenl- 2-cloro-fenol; 3brfenl- 3-bromo-fenol; fenl- fenol; 4mfenl- 4-metil-fenol; tbtf- *p*-tert-butil-fenol; acbzcc- ácido benzeno carboxílico.

Pela **Figura 15** podemos verificar que dos treze metabolitos maioritários existentes nos três grupos estudados, seis são ácidos orgânicos, cinco são fenóis, estando ainda presentes um álcool superior e um derivado benzénico.

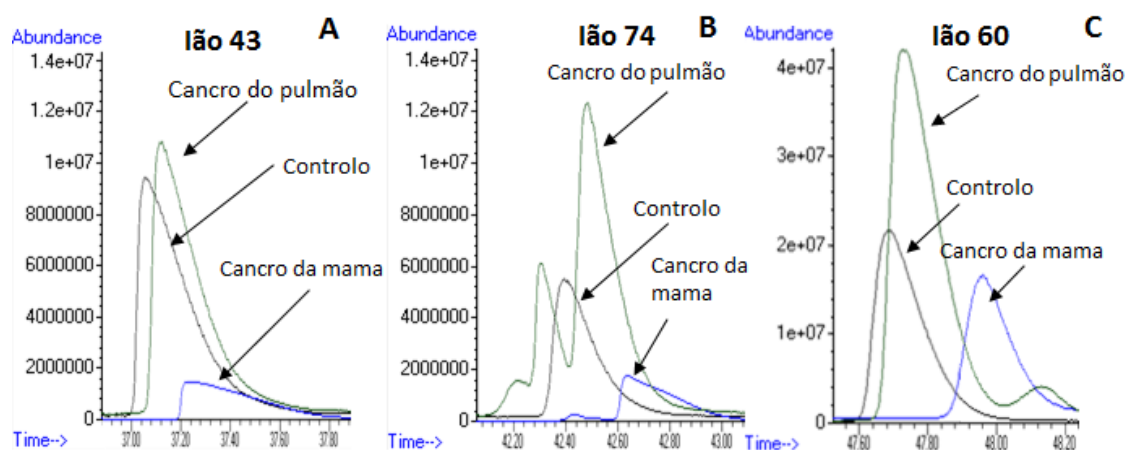
Comparando o grupo controlo com o cancro da mama é perceptível que o metabolito maioritário com a maior área média para ambos os grupos é o ácido acético, contudo a sua área média é mais elevada no grupo controlo. O mesmo se verifica com os metabolitos ácido propanoico, ácido-2-metil-propanoico, ácido butanoico, fenol e *p*-tert-butil-fenol.

Em relação ao grupo controlo e ao grupo dos pacientes com cancro do pulmão é possível notar que o ácido acético é novamente o metabolito maioritário para ambos os grupos, embora a sua área média seja superior no grupo oncológico. Com exceção do ácido-2-metil-propanoico, apesar da diferença não ser muito significativa, os metabolitos ácido propanoico, ácido butanoico, ácido-3-metil-pentanoico, fenol e o *p*-tert-butil-fenol também possuem áreas médias superiores no grupo dos pacientes com cancro do pulmão.

Para os grupos do cancro da mama e do pulmão podemos verificar pela **Figura 15** que o ácido acético, uma vez mais, é o metabolito maioritário com maior área média. Como se pode constatar por esta mesma figura, todos os metabolitos, exceto o ácido-2-metil-propanoico, são possuidores de uma área média superior no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão, sendo essa superioridade mais evidente no ácido acético, ácido propanoico, ácido butanoico e finalmente no *p*-tert-butil-fenol.

A **Figura 15** permite ainda observar que o metabolito 2-etil-1-hexanol e o 4-metil-fenol são maioritários apenas no grupo dos pacientes com cancro do pulmão, o 2-cloro-fenol e o 3-bromo-fenol no grupo controlo, o ácido benzeno carboxílico no grupo dos pacientes com neoplasia da mama e permite ainda visualizar que o metabolito ácido-4-metil-pentanoico é maioritário apenas nos dois grupos com neoplasia, sendo a sua área média superior no grupo dos pacientes com cancro do pulmão.

Para demonstrar de outra forma a diferença existente entre os três grupos estudados, na **Figura 16** encontram-se representados os cromatogramas de sobreposição em modo SIM para os três metabolitos maioritários com maior área média e diferença estatisticamente significativa, nomeadamente o ácido acético, o ácido propanoico e o ácido butanoico.



**Figura 16-** Cromatograma SIM do ácido acético (A), do ácido propanoico (B) e do ácido butanoico (C) dos grupos controlo e oncológicos.

### 3.2.2. Análise Multivariada aplicada às amostras de saliva

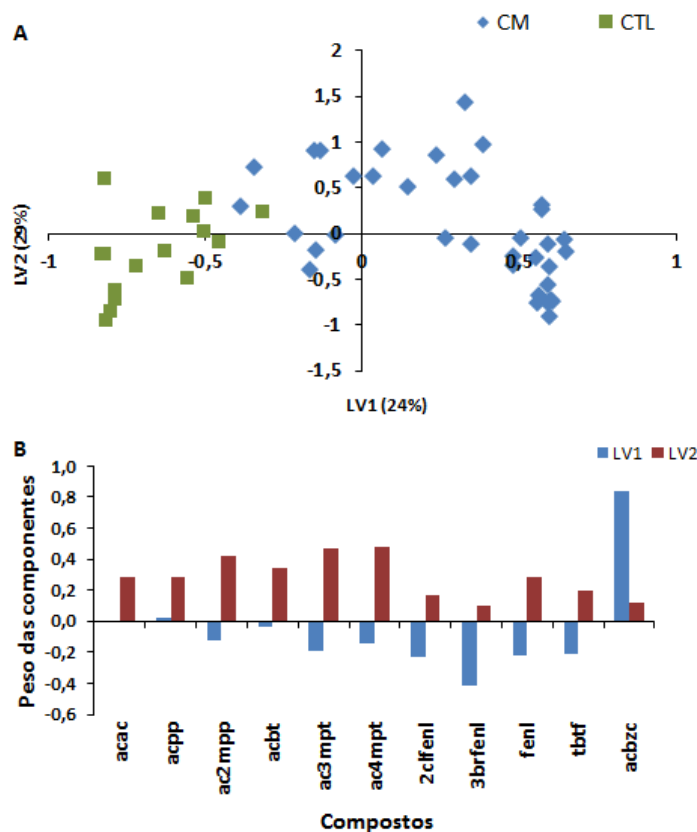
Para a análise estatística multivariada das amostras salivares foram selecionados metabolitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 70%. Assim, foram selecionados 11 metabolitos para o grupo dos pacientes com cancro da mama e 15 metabolitos para o grupo dos pacientes com cancro do pulmão.

Inicialmente foram testados dois tipos de normalização, a normalização por média e por quartil. O tipo de normalização selecionado para explicar os resultados foi a normalização por quartil, visto que os resultados obtidos por esta normalização foram mais satisfatórios e permitiram obter uma separação mais eficiente dos grupos em estudo. O objetivo da normalização por quartil é fazer com que a distribuição das médias das áreas de cada metabolito seja idêntica em todas as amostras [179]. Desta forma, cada amostra foi normalizada por quartil, sendo posteriormente efetuado o *scaling* (processo de pré-tratamento que dá às variáveis o mesmo peso [139]).

Posteriormente, utilizou-se o método estatístico PLS-DA para verificar a distribuição das variáveis dos grupos controlo e oncológicos e para identificar metabolitos voláteis que possam indicar diferenças ou similaridades entre as amostras estudadas. Além da metodologia PLS-DA foi realizado o método MCCV de modo a obter o poder preditivo, a taxa de classificação, a sensibilidade e a especificidade do modelo estatístico.

#### 3.2.2.1. Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na saliva de pacientes com cancro da mama

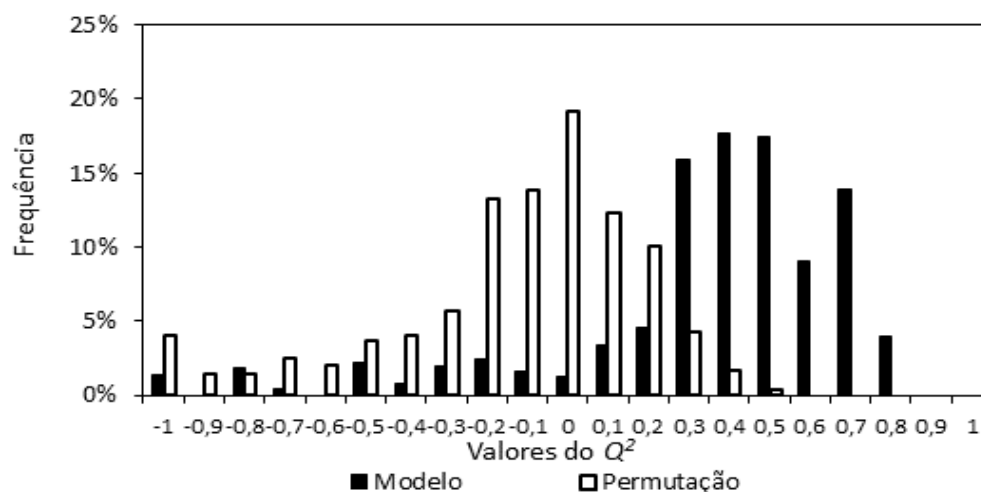
Os resultados obtidos referentes às amostras salivares do grupo controlo e do grupo dos pacientes com cancro da mama são mostrados na **Figura 17A**. Esta figura apresenta o gráfico de scores das duas primeiras variáveis latentes (LV1 x LV2), enquanto a **Figura 17B** (correspondente ao gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2) identifica a contribuição de cada metabolito volátil na distinção observada.



**Figura 17-** Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da saliva de pacientes com cancro da mama (CM) e de indivíduos saudáveis (CTL) usando um subconjunto de 11 metabolitos: **acac**- ácido acético; **acpp**- ácido propanoico; **ac2mpp**- ácido 2-metil-propanoico; **acbt**- ácido butanoico; **ac3mpt**- ácido 3-metil-pentanoico;

Pela **Figura 17A** podemos observar que existem dois grupos bem definidos, estando o grupo controlo associado principalmente a valores negativos de LV1 e o grupo dos pacientes com cancro da mama a valores positivos no LV1. O grupo oncológico é maioritariamente caracterizado pelo metabolito ácido benzeno carboxílico, como se pode verificar pela **Figura 17B**. Alguns investigadores sugerem que este metabolito poderá estar presente endogenamente nos mamíferos, incluindo os humanos, como parte do ácido hipúrico [180, 181]. Por outro lado, o grupo controlo é caracterizado principalmente pelo 2-cloro-fenol, 3-bromo-fenol, fenol e pelo *p*-tert-butilfenol.

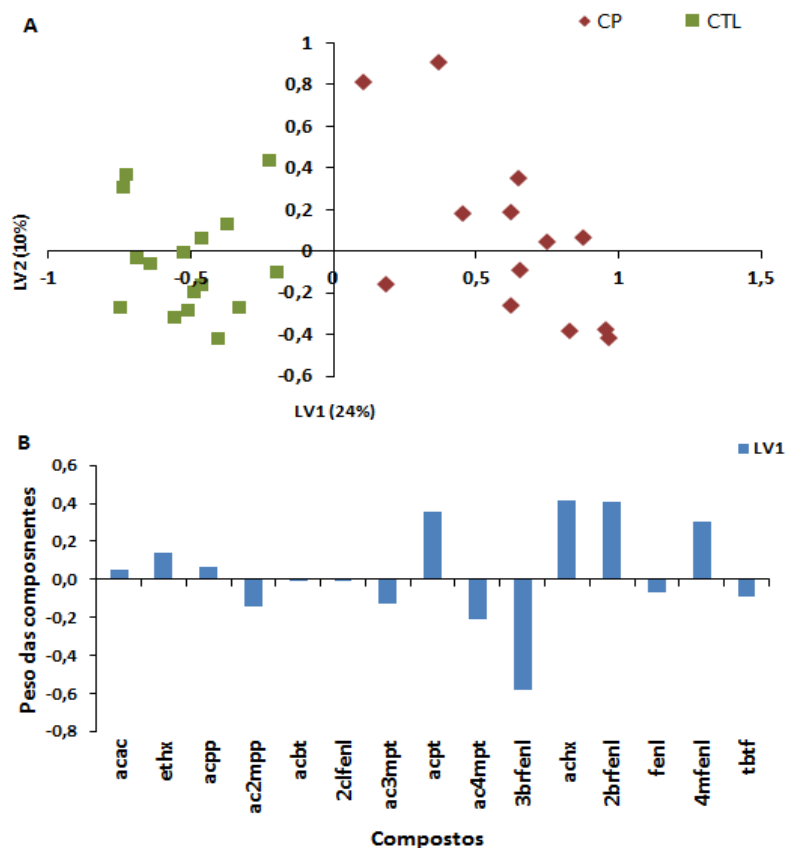
De acordo com os dados estatísticos obtidos pelo MCCV, o modelo PLS-DA deteve uma taxa de classificação de 91,4% e mostrou 97,4% de sensibilidade ( $\cong$  2,6% dos pacientes com cancro da mama foram classificados erradamente como controlos) e 77,7% de especificidade ( $\cong$  22,3% de falsos positivos). O valor  $Q^2$ , (expressão da validação cruzada da variabilidade explicada) mais frequente foi à volta de 0,4 (**Figura 18**), com prevalência dos valores no intervalo de 0,3-0,7.



**Figura 18-** Distribuição dos valores do  $Q^2$  da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da saliva de pacientes com cancro da mama do subconjunto de 11 metabolitos.

### 3.2.2.2. Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na saliva de pacientes com cancro do pulmão

Os resultados alusivos às amostras salivares do grupo controlo e do grupo dos pacientes com cancro do pulmão estão expostos na **Figura 19A**. Através desta figura verifica-se claramente a existência de dois grupos distintos, dos quais o grupo controlo é associado aos valores negativos no LV1 e o grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão aos valores positivos no LV1. Através **Figura 19B** podemos visualizar que o ácido pentanoico, o ácido hexanoico, o 2-bromo-fenol e o 4-metil-fenol são os metabolitos com maior peso na caracterização do grupo oncológico.



**Figura 19-** Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e LV1 gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da saliva de pacientes com cancro do pulmão (CP) e de indivíduos saudáveis (CTL) usando um subconjunto de 15 metabolitos: **acac**- ácido acético; **ethx**- 2-etil-1-hexanol; **acpp**- ácido propanoico; **ac2mpp**- ácido 2-metil-propanoico; **acbt**- ácido butanoico; **2clfenl**- 2-cloro-fenol; **ac3mpt**- ácido 3-metil-pentanoico; **acpt**- ácido pentanoico; **ac4mpt**- ácido 4-metil-pentanoico; **3brfenl**- 3-bromo-fenol; **achx**- ácido hexanoico; **2brfenl**- 2-bromo-fenol; **fenl**- fenol; **4mfenl**- 4-metilfenol; **tbtf**- p-tert-butilfenol.

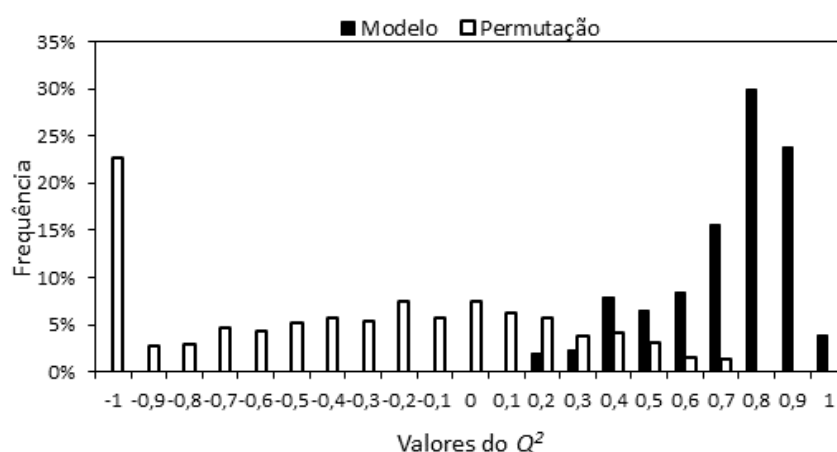
Tanto o ácido pentanoico como o ácido hexanoico poderão ser produzidos no intestino através da fermentação de hidratos de carbono realizada especialmente por bactérias do género *Bacteroides* [164]. Em relação ao ácido hexanoico, Huang e seus colaboradores [182] verificaram que este metabolito apresentou uma diferença significativa entre pacientes com cancro gastro-esofágico, grupo positivo (indivíduos com doenças não-cancerosas do trato gastrointestinal superior) e grupo saudável. Estes investigadores observaram que as concentrações do ácido hexanoico foram superiores no grupo oncológico [182]. De modo semelhante, no estudo presente verificou-se que o ácido hexanoico foi detetado em todos os pacientes com cancro do pulmão e detetado em apenas um indivíduo saudável, como se pode constatar na **Tabela C**, *pág.*122 em anexo no formato digital. No entanto, no trabalho realizado por Silva *et al* [3] foram reportados níveis de ácido hexanoico mais baixos na urina de pacientes com cancro colorrectal, leucemia e linfoma, quando comparados com indivíduos

saudáveis. Contudo, há que considerar que a matriz biológica (saliva) utilizada neste trabalho difere da matriz (urina) usada por Huang *et al* e Silva *et al*.

Os bromofenóis, incluindo o 2-bromo-fenol, têm sido encontrados diversos organismos marinhos, mais precisamente em peixes, crustáceos e moluscos [183-185]. Assim, podemos supor que o 2-bromo-fenol tem origem exógena, ou seja deriva da dieta alimentar.

Os cresóis, derivados mono metilados do fenol, são detetados nos humanos em tecidos ou na urina após inalação ou exposição dérmica ou oral [186, 187]. O 4-metilfenol forma-se endogenamente através do metabolismo da tirosina pela microflora presente no intestino [188]. O potencial carcinogénico dos cresóis ainda não está totalmente avaliado. Contudo, existem dois estudos que indicam que os cresóis são promotores de tumores em roedores [189, 190]. O 4-metilfenol foi detetado neste trabalho em aproximadamente 85% dos pacientes com cancro do pulmão e em cerca de 37% dos indivíduos sem neoplasia (ver **Tabela C** em anexo formato digital, *pág.122*). Com isto, podemos colocar a hipótese deste metabolito estar relacionado com a formação de tumores.

Na análise por MCCV, o modelo PLS-DA possuiu uma taxa de classificação de 95,5% e mostrou 100% de sensibilidade (0% dos pacientes com cancro da mama foram classificado erradamente como controlos) e 91,8% de especificidade ( $\cong$  8,2% de falsos positivos). O valor  $Q^2$  mais comum foi à volta de 0,8 (**Figura 20**), com predomínio dos valores no intervalo de 0,7-0,9.



**Figura 20-** Distribuição dos valores do  $Q^2$  da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da saliva de pacientes com cancro do pulmão do subconjunto de 15 metabolitos.

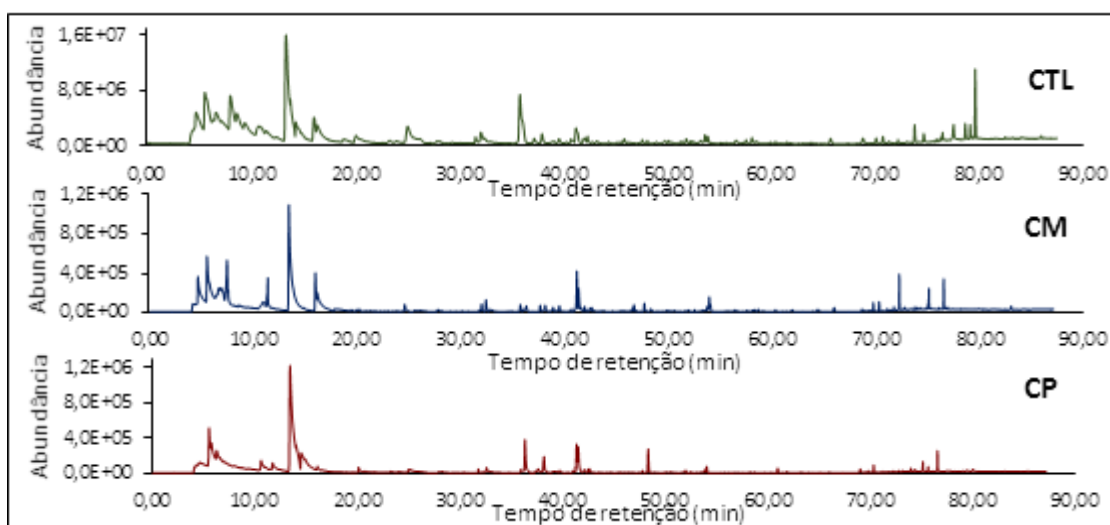
### 3.2.3. Estabelecimento do padrão metabolómico volátil da urina

No estabelecimento do perfil metabolómico volátil da urina foram analisadas 16 amostras de indivíduos sem neoplasia e 46 amostras do grupo oncológico, sendo que 30 pertenciam a indivíduos com cancro da mama e 16 a pacientes com cancro do pulmão (**Tabela 5**).

**Tabela 5-** Número de amostras analisadas e metabolitos voláteis detetados nas amostras urinárias dos grupos controlo e oncológicos.

	Controlo	Cancro da mama	Cancro do pulmão
Nº de amostras analisadas	16	30	16
Nº de metabolitos identificados	135	224	141

Na **Figura 21** encontram-se representados os cromatogramas típicos de amostras de urina de um indivíduo do grupo controlo e de indivíduos com neoplasia da mama e do pulmão.

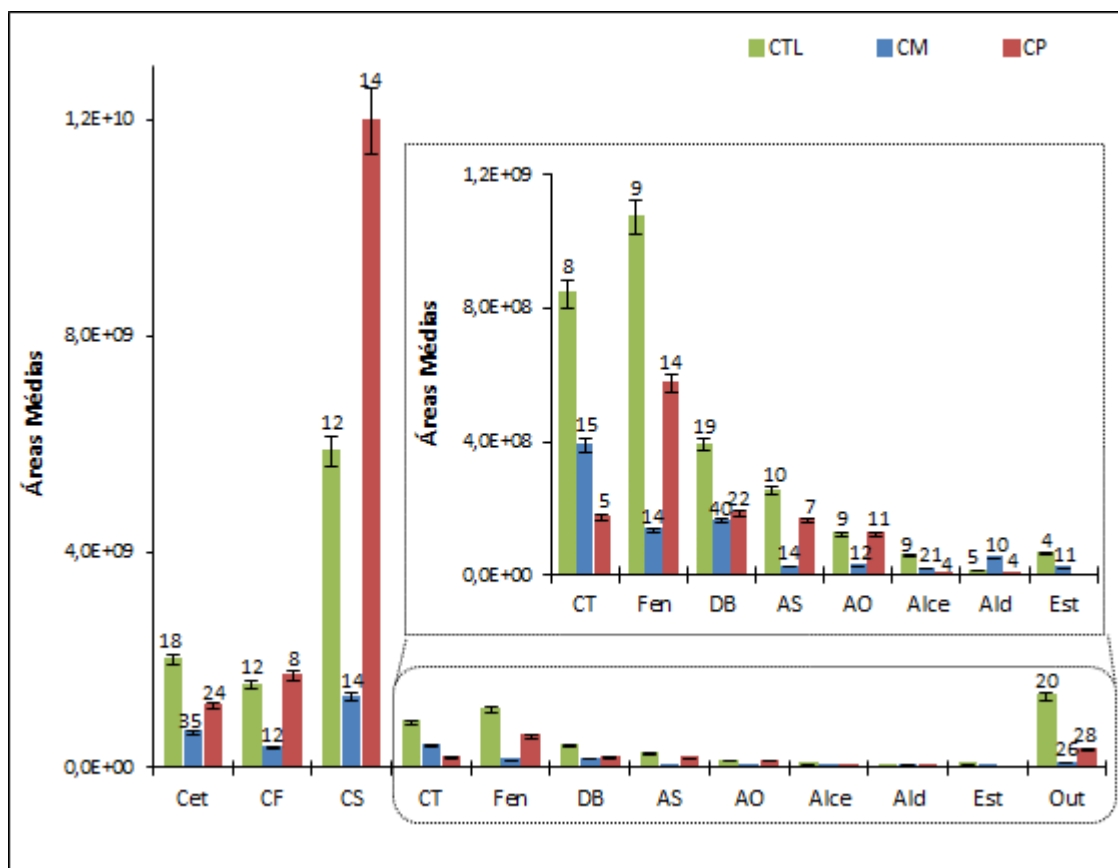


**Figura 21-** Cromatogramas típicos do perfil metabolómico volátil da urina de um indivíduo do grupo controlo (CTL) e de indivíduos com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP).

A análise qualitativa e quantitativa dos cromatogramas obtidos permitiu identificar 135 metabolitos voláteis no grupo controlo e 224 no grupo do cancro da mama. Na urina dos pacientes com cancro do pulmão foram identificados 141 metabolitos voláteis (**Tabela 5**). Os valores médios das áreas relativas a cada indivíduo estão descritos nas **Tabelas H, I e J** (págs.179, 189 e 217, respetivamente) em anexo no formato digital.

Os metabolitos voláteis detetados pertencem a diferentes famílias químicas, tais como os ácidos orgânicos, alcenos, álcoois superiores, aldeídos, cetonas, compostos furânicos, compostos sulfurados, compostos terpênicos, derivados benzênicos, fenóis e ésteres. Os metabolitos que não estão incluídos em nenhuma destas famílias químicas foram agrupados no grupo designado de “Outros”.

Na **Figura 22** encontram-se representados, por família química, as áreas médias e o número de metabolitos voláteis identificados nos três grupos analisados.



**Figura 22-** Valores das áreas médias por família química obtidos para o grupo controlo (CTL) e para pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP) (os números indicados no topo de cada barra indicam o número de metabolitos identificados). Legenda: Cet- cetonas; CF-compostos furânicos; CS- compostos sulfurados; CT- compostos terpênicos; Fen-fenóis; DB-derivados benzênicos; AS- álcoois superiores; AO-ácidos orgânicos; Alce-alcenos; Ald-aldeídos; Est-ésteres; Out- outros compostos.

A **Figura 22** mostra que a família química com maior expressão no perfil volátil do grupo controlo corresponde aos compostos sulfurados (43%), uma vez que detém uma área média muito superior em relação às demais famílias. Com uma contribuição menor para o perfil volátil estão as cetonas (15%), os compostos furânicos (11%), os fenóis (8%) e por último os compostos terpênicos (6%). As famílias químicas que menos contribuem para o

perfil volátil deste grupo são os derivados benzénicos (3%), os álcoois superiores (2%), os ácidos orgânicos (1%), os alcenos (0,4%), os ésteres (0,5%) e os aldeídos (0,1%).

No grupo dos pacientes com neoplasia da mama os compostos sulfurados (40%) são a família química que mais se destaca, apresentando a maior área média. Em seguida estão as cetonas (20%), os compostos terpénicos (12%) os compostos furânicos (11%), os derivados benzénicos (5%) e os fenóis (4%). As restantes famílias, mais precisamente os aldeídos (2%), os ácidos orgânicos (1%), os álcoois superiores (1%), os ésteres (1%) e por fim os alcenos (1%), são as classes químicas que menos contribuem para o perfil volátil da urina de pacientes com cancro da mama.

Em relação ao padrão metabolómico volátil da urina dos pacientes com cancro do pulmão são os compostos sulfurados (73%) que apresentam a maior área média, tal como se verifica nos dois grupos anteriores. Os compostos furânicos (10%), as cetonas (7%), os fenóis (4%), os derivados benzénicos (1%), os compostos terpénicos (1%), os álcoois superiores (1%) e os ácidos orgânicos (1%) são também as famílias que mais contribuem para o perfil volátil deste grupo. Por sua vez, as famílias dos alcenos (0,03%) e dos aldeídos (0,01%) influenciam de modo menos expressivo o perfil volátil deste grupo.

Quanto ao número de metabolitos identificados em cada família química é possível observar na **Figura 22** que para o grupo controlo as duas famílias químicas mais representativas são os derivados benzénicos (19) e as cetonas (18). De seguida encontram-se os compostos furânicos (12), os compostos sulfurados (12), os álcoois superiores (10), os fenóis (9), os ácidos orgânicos (9), os alcenos (9) e os compostos terpénicos (8). Por outro lado, as famílias menos significativas são os aldeídos (5) e os ésteres (4). Nos pacientes com cancro da mama os metabolitos existentes em maior número são os derivados benzénicos (40), as cetonas (35) e os alcenos (21). Com um número menor de compostos estão os compostos terpénicos (15), os compostos sulfurados (14), os fenóis (14) e os álcoois superiores (14). Em menor quantia estão os compostos furânicos (12), os ácidos orgânicos (12), os ésteres (11) e por fim os aldeídos (10). As famílias químicas que predominam em termos de número de metabolitos no grupo dos pacientes com cancro do pulmão são as cetonas (24) e os derivados benzénicos (22). Em seguida estão os compostos sulfurados (14) os fenóis (14), e os ácidos orgânicos (11). As famílias menos representativas são os compostos furânicos (8), os álcoois superiores (7), os compostos terpénicos (5), os alcenos (4) e os aldeídos (4).

Ao efetuarmos a comparação entre o grupo controlo e o grupo dos pacientes cancro da mama é possível observar que para ambos os grupos as cetonas, os compostos furânicos e os

compostos sulfurados são as famílias químicas que mais influenciam o perfil volátil, no entanto é de salientar que estas três famílias possuem áreas médias superiores no grupo controlo. O mesmo ocorre com as restantes famílias químicas com a exceção dos aldeídos, que contêm uma área média superior no grupo patológico.

Ao compararmos o grupo controlo com o grupo dos pacientes com cancro do pulmão podemos notar que para a maioria das famílias, o grupo controlo possui uma área média superior. No caso da família dos ácidos orgânicos e dos álcoois superiores não se verificam diferenças significativas entre os grupos analisados. Em oposição, a área média dos compostos sulfurados e dos compostos furânicos é superior no grupo oncológico. Por sua vez, os ésteres estão presentes exclusivamente no grupo controlo.

Através da **Figura 22** é possível observar que para os dois grupos oncológicos analisados, os compostos sulfurados são a família química mais significativa. Porém, é no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão que estes metabolitos apresentam maior área média. Quanto às restantes famílias químicas, pode-se afirmar que os ácidos orgânicos, álcoois superiores, cetonas, compostos furânicos, compostos sulfurados, derivados benzénicos e os fenóis contêm uma área média superior no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão. Por outro lado, os alcenos, os aldeídos e os compostos terpénicos possuem uma área média maior no grupo dos pacientes com cancro da mama.

A **Figura 22** permite-nos verificar que de um modo geral, os compostos sulfurados são a família química com maior área média presente nos três grupos estudados, seguindo-se as cetonas e os compostos furânicos. Para além disto, podemos observar que os ésteres estão presentes apenas no grupo controlo e no grupo dos pacientes com cancro da mama.

Como referido anteriormente os metabolitos voláteis pertencentes a diversas famílias químicas podem ter origem endógena ou exógena. Por exemplo, o furano e os seus derivados ocorrem naturalmente em muitos alimentos e bebidas [191]. Alguns compostos furânicos provavelmente têm origem na fermentação de matrizes ricas em hidratos de carbono (por exemplo pão branco), que provoca uma vasta gama de conversões químicas, incluindo a caramelização do açúcar e a reação de Maillard [192]. Devido a estes tipos de reações, podem ser gerados compostos furânicos como o 5-(hidroximetil) -2-furaldeído (HMF), o 2-furaldeído ou o ácido 2-furoico [193].

Os aldeídos são formados durante a peroxidação lipídica dos ácidos gordos [5]. Segundo Spanel *et al*, o formaldeído é um potencial biomarcador do cancro da bexiga e da próstata [72]. Outros aldeídos como o heptanal e o hexanal parecem ser característicos em pacientes com cancro da mama ou do pulmão [5]. O consumo de tabaco também está

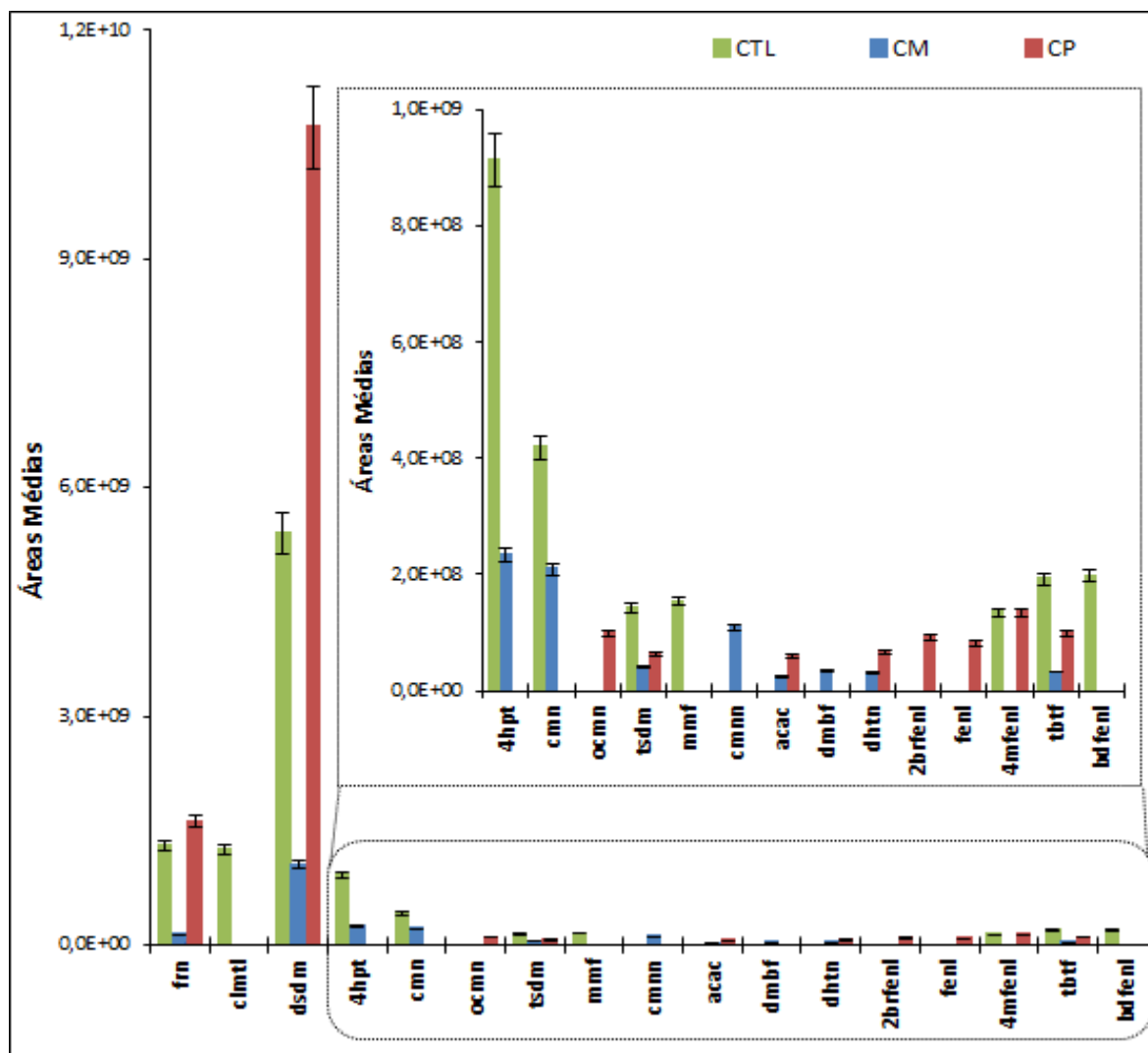
relacionado com a presença de aldeídos no organismo [63]. Em relação aos ésteres, estes podem ser encontrados em grandes quantidades em fontes naturais como gorduras, óleos, ceras e em óleos essenciais [63].

Na tabela seguinte estão apresentados os metabolitos identificados nos três grupos analisados com frequência de ocorrência igual ou superior a 85%, assim como a sua média total.

**Tabela 6-** Metabolitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 85% (FO  $\geq$ 85%) presentes no grupo controlo, grupo dos pacientes cancro da mama e do pulmão.

Metabolito	Controlo		Cancro da mama		Cancro do pulmão	
	Média Total	Freq. Ocorrência	Média Total	Freq. Ocorrência	Média Total	Freq. Ocorrência
furano	1,29E+09	100	1,31E+08	87	1,61E+09	94
cloreto de metileno	1,25E+09	94	6,56E+07	7	0,00E+00	0
dissulfureto de dimetilo	5,41E+09	100	1,05E+09	100	1,07E+10	100
4-heptanona	9,14E+08	88	2,34E+08	100	1,05E+09	56
<i>p</i> -cimeno	4,19E+08	100	2,08E+08	100	0,00E+00	0
<i>o</i> -cimeno	0,00E+00	0	0,00E+00	0	9,97E+07	94
trissulfureto de dimetilo	1,42E+08	100	4,17E+07	100	6,41E+07	94
2-metil-5-(metiltio)-furano	1,54E+08	94	1,08E+07	50	1,31E+08	63
<i>p</i> -cimeneno	2,77E+08	81	1,07E+08	97	4,35E+07	63
ácido acético	6,91E+07	81	2,47E+07	87	5,84E+07	100
teaspirano	8,25E+07	94	1,56E+07	73	8,15E+07	50
2-furano metanol	0,00E+00	0	1,62E+07	43	1,80E+07	88
4,7-dimetil-benzofurano	5,43E+07	81	3,28E+07	87	2,61E+07	56
1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	9,68E+07	100	2,99E+07	97	6,70E+07	88
1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	5,58E+07	81	2,36E+07	87	3,18E+07	75
2-cloro-fenol	4,28E+07	100	8,91E+06	57	3,35E+07	75
2-bromo-fenol	1,27E+08	100	0,00E+00	0	9,12E+07	88
4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	3,72E+07	88	1,52E+07	93	2,01E+07	75
fenol	9,02E+07	100	2,06E+07	100	8,16E+07	100
4-metil-fenol	1,34E+08	100	2,40E+07	97	1,35E+08	88
2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	9,71E+07	100	2,12E+07	93	7,25E+07	81
<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,91E+08	100	3,23E+07	97	9,98E+07	100
2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	1,97E+08	94	1,39E+06	7	0,00E+00	0
	Metabolitos maioritários					
	Metabolitos com FO <85%					

Para uma análise mais pormenorizada comparou-se os dez metabolitos maioritários dos grupos estudados. Apenas foram considerados como metabolitos maioritários os analitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 85% e com maior área média (metabolitos assinalados a verde na **Tabela 6**). Os resultados encontram-se ilustrados na **Figura 23**. Os valores assinalados a laranja na **Tabela 6** indicam os metabolitos com FO <85%.



**Figura 23-** Valores das áreas médias dos metabolitos maioritários identificados no grupo controlo (CTL) e no grupo de pacientes com cancro da mama (CM) e com cancro do pulmão (CP). Legenda: frn- furano; clmtl- cloreto de metileno; dsdm- dissulfureto de dimetilo; 4hpt- 4-heptanona; cmn- *p*-cimeno; ocmn- *o*-cimeno; tsdm- trissulfureto de dimetilo; mmf- 2-metil-5-(metiltio)-furano; cmnn- *p*-cimeneno; acac- ácido acético; dmbf- 4,7-dimetil-benzofurano; dhtn- 1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno; 2brfenl- 2-bromo-fenol; fenl- fenol; 4mfenl- 4-metil-fenol; tbtf- *p*-tert-butil-fenol; bdfenl- 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol.

Pela **Figura 23** podemos verificar que nos dezassete metabolitos maioritários existentes nos três grupos estudados, estão presentes cinco fenóis, três compostos terpênicos, dois compostos furânicos, dois compostos sulfurados, dois derivados benzênicos, estando ainda presentes um hidrocarboneto clorado, uma cetona e um ácido orgânico.

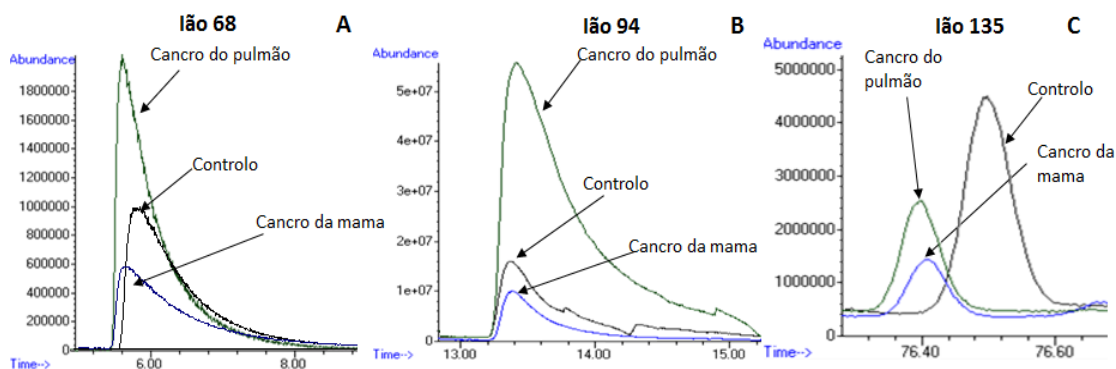
Comparando o grupo controlo com o grupo dos pacientes com cancro da mama é perceptível que o metabolito maioritário com a maior área média para ambos os grupos dissulfureto de dimetilo, sendo a sua área média mais elevada no grupo controlo. O mesmo verifica-se com os metabolitos furano, 4-heptanona, *p*-cimeno, trissulfureto de dimetilo e com o *p*-tert-butil-fenol.

Em relação ao grupo controlo e ao grupo dos pacientes com cancro do pulmão pode-se verificar que o dissulfureto de dimetilo é, para ambos os grupos, o metabolito maioritário, contudo a sua área média é mais elevada no grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão. O mesmo acontece com o furano, embora com uma diferença menos acentuada. Os metabolitos trissulfureto de dimetilo e o *p*-tert-butil-fenol possuem áreas médias superiores no grupo controlo. O 4-metil-fenol apresenta praticamente a mesma área média para os dois grupos.

Pela **Figura 23** verifica-se que o dissulfureto de dimetilo é, novamente, o metabolito maioritário com maior área média para os dois grupos oncológicos estudados e que todos os metabolitos detêm uma área média superior grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão, no entanto essa diferença é mais expressiva no furano e no dissulfureto de dimetilo.

Através da **Figura 23** podemos ainda observar que os metabolitos cloreto de metileno, 2-metil-5-(metiltio)-furano e o 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol são maioritários apenas no grupo controlo. No grupo dos pacientes com cancro da mama isto ocorre com o *p*-cimeneno e o 4,7-dimetil-benzofurano. Por sua vez, os maioritários que ocorrem apenas no grupo dos pacientes com cancro do pulmão são o *o*-cimeno, o 2-bromo-fenol e o fenol. Também é possível constatar que o ácido acético e o 1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno são maioritários unicamente nos dois grupos oncológicos sendo as suas áreas médias superiores grupo dos pacientes com cancro do pulmão.

Para evidenciar de outra forma a diferença existente entre os três grupos estudados, na **Figura 24** encontram-se representados os cromatogramas de sobreposição em modo SIM para os três metabolitos maioritários com maior área média e diferença estatisticamente significativa, nomeadamente o furano, o dissulfureto de dimetilo e o *p*-tert-butilfenol.



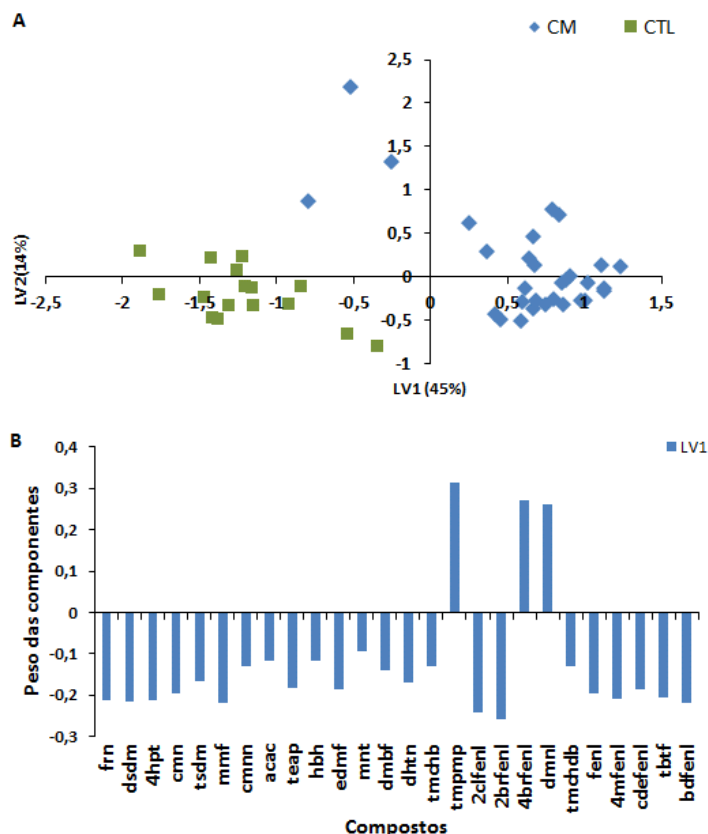
**Figura 24-** Cromatograma SIM do furano (A), do dissulfureto de dimetilo (B) e do *p*-tert-butilfenol (C) dos grupos controlo e oncológicos.

### 3.2.4. Análise Multivariada aplicada às amostras de urina

Para a análise estatística multivariada das amostras de urina foram selecionados metabolitos com frequência de ocorrência igual ou superior a 70%. Com isto, foram considerados 26 metabolitos para o grupo dos pacientes com cancro da mama e 27 metabolitos para o grupo dos pacientes com cancro do pulmão. Assim como nas amostras de saliva, o tipo de normalização selecionado para explicar os resultados relativos às amostras de urina foi a normalização por quartil e também utilizou-se o método estatístico PLS-DA para verificar a distribuição das variáveis dos grupos controlo e oncológicos e identificar metabolitos voláteis que possam indicar diferenças ou similaridades entre as amostras em estudo. O método MCCV foi utilizado com o fim de obter o poder preditivo, a taxa de classificação, a sensibilidade e a especificidade do modelo estatístico.

#### 3.2.4.1. Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na urina de pacientes com cancro da mama

Na **Figura 25A** estão representados os dados obtidos pelo método PLS-DA respeitantes às amostras de urina do grupo dos pacientes com cancro da mama. Esta figura permite visualizar a presença de dois grupos distintos, nomeadamente o conjunto de pacientes com cancro da mama e outro do grupo controlo. O grupo controlo está associado maioritariamente a valores negativos de LV1 e o grupo dos pacientes com cancro da mama a valores positivos de LV1.

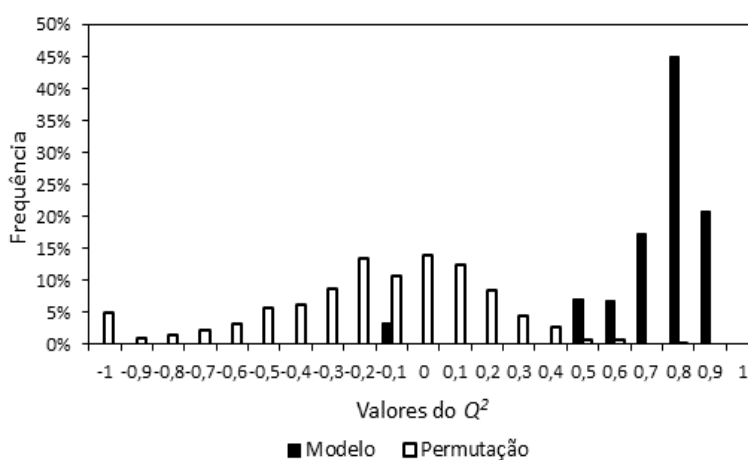


**Figura 25-** Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e LV1 gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da urina de pacientes com cancro da mama (CM) e de indivíduos saudáveis (CTL) usando um subconjunto de 26 metabolitos: **frn**- furano; **dsdm**- dissulfureto de dimetilo; **4hpt**- 4-heptanona; **cmn**- p-cimeno; **tsdm**- trissulfureto de dimetilo; **mmf**- 2-metil-5- (metiltio) - furano; **cmnn**- p-cimeneno; **acac**- ácido acético; **teap**- 2,6,10,10-tetrametil-1-oxa-spiro [4.5] dec-6-eno; **hbh**- 1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo [4.1.0] hept-2-en-4-ona; **edmf**- 5-etenil dihidro-5-metil-2 (3H)- furanona; **mmt**- mentol, **dmbf**- 4,7-dimetil-benzofurano; **dhtn**- 1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno; **tmchb**- 1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona; **tmpmp**- 1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato; **2clfenl**- 2-cloro-fenol; **2brfenl**- 2-bromo-fenol; **4brfenl**- 4-bromo-fenol; **dmnl**- 1,7-dimetil-naftaleno; **tmchdb**- 4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona; **fenl**- fenol; **4mfenl**- 4-metilfenol; **cdefenl**- 2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol; **tbtf**- p-tert-butilfenol; **bdfenl**- 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol.

Os metabolitos que caracterizam o grupo dos pacientes com cancro da mama são o 1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato, 4-bromo-fenol e o 1,7-dimetilnaftaleno (**Figura 25B**). Hanai *et al* [12] verificaram que o metabolito 1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato foi um dos VOMs libertados pela linha celular humana A549 do adenocarcinoma pulmonar e que após três semanas de incubação, este analito aumentou no meio de cultura das células A549 em comparação às células não tumorais. Para além disto, num outro estudo, este metabolito foi detetado em pele humana [194]. Um grande número de fenóis halogenados são detetados no sangue humano, de peixe ou de outros animais. Olsen *et al* [195] caracterizaram a atividade semelhante ao estrogénio do 4-bromo-fenol e de outros fenóis halogenados. Para tal foram utilizadas linhas

celulares humanas MCF-7 do cancro da mama dependentes de estrogénio. Estes investigadores verificaram que o 4-bromo-fenol foi capaz de se ligar ao recetor do estrogénio e originou uma redução significativa do crescimento celular estimulado por estrogénio, possivelmente indicando algumas propriedades antagonistas [195].

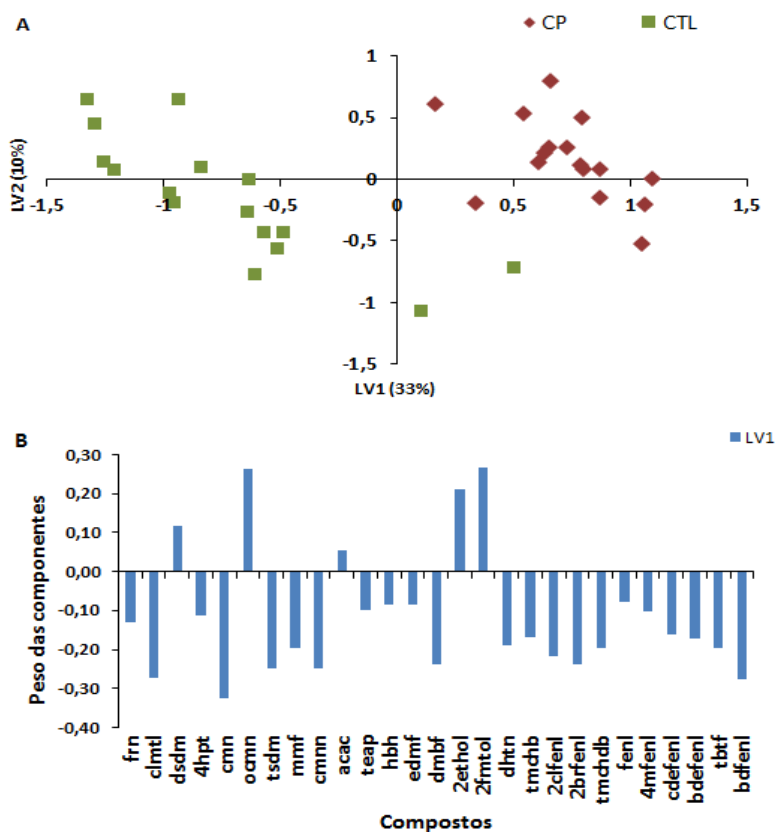
Os dados resultantes do MCCV permitiram verificar que a taxa de classificação do PLS-DA foi de 93,1%, a sua sensibilidade de 92,4% ( $\cong 7,6\%$  dos pacientes com cancro da mama foram classificado erradamente como controlos) e a sua especificidade de 93,8% ( $\cong 6,2\%$  de falsos positivos). Quanto ao valor de  $Q^2$  mais comum, este foi de 0,8, estando os valores predominantes no intervalo 0,7-0,9, como se constata na **Figura 26**.



**Figura 26-** Distribuição dos valores do  $Q^2$  da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da urina de pacientes com cancro da mama do subconjunto de 26 metabolitos.

### 3.2.4.2. Análise Multivariada aplicada à matriz de dados dos VOMs identificados na urina de pacientes com cancro do pulmão

A **Figura 27A** apresenta os resultados obtidos pelo método PLS-DA relativos às amostras de urina do grupo dos pacientes com cancro do pulmão. Através desta, podemos verificar que existem dois grupos bem definidos, o grupo dos pacientes com cancro do pulmão e o grupo controlo. O grupo oncológico é maioritariamente associado por valores positivos do LV1, já o grupo controlo está associado a valores negativos do LV1.

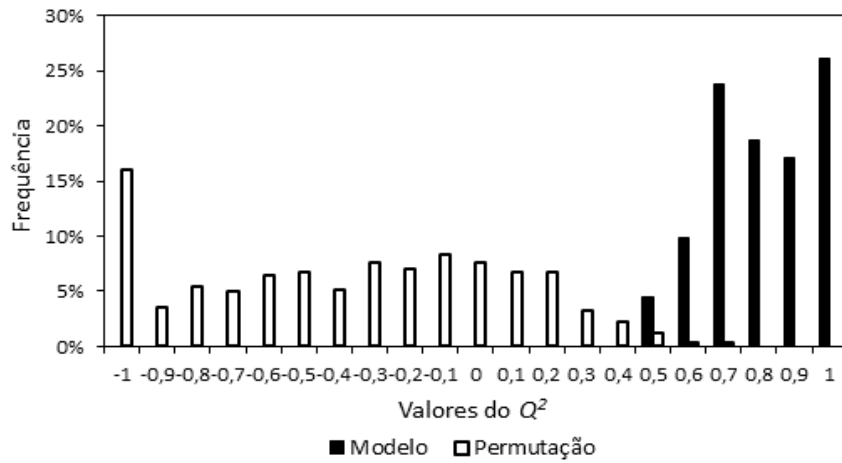


**Figura 27-** Gráfico de scores PLS-DA LV1 x LV2 (A) e LV1 gráfico de pesos das componentes LV1 e LV2 (B) da urina de pacientes com cancro do pulmão (CP) e de indivíduos saudáveis (CTL) usando um subconjunto de 27 metabolitos: **frn**- furano; **ctmtl**- cloreto de metileno; **dsdm**- dissulfureto de dimetilo; **4hpt**- 4-heptanona; **cmn**- p-cimeno; **ocmn**- o-cimeno; **tsdm**- trissulfureto de dimetilo; **mmf**- 2-metil-5- (metiltio) -furano; **cmnn**- p-cimeneno; **acac**- ácido acético; **teap**- 2,6,10,10-tetrametil-1-oxa-spiro [4.5] dec-6-eno; **hbh**- 1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo [4.1.0] hept-2-en-4-ona; **edmf**- 5-etenil dihidro-5-metil-2 (3H)- furanona; **dmbf**- 4,7-dimetil-benzofurano; **2ethol**- 2-etil-1-hexanol; **2fntol**- 2-furano metanol; **dhtn**- 1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno; **tmchb**- 1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona; **2clfenl**- 2-cloro-fenol; **2brfenl**- 2-bromo-fenol; **tmchdb**- 4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona; **fenl**- fenol; **4mfenl**- 4-metilfenol; **cdefenl**- 2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol; **bdefenl**- 2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol; **tbtf**- p-tert-butilfenol; **bdfenl**- 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol.

Através **Figura 27B** podemos observar que o dissulfureto de dimetilo, o *o*-cimeno, o ácido acético, o 2-etil-1-hexanol e finalmente o 2-furanometanol são os metabolitos que caracterizam o grupo dos pacientes com neoplasia do pulmão. O dissulfureto de dimetilo provavelmente é produzido pela metabolização dos aminoácidos com enxofre, a metionina e a cisteína, na via da transaminação [108, 196]. Tal como verificado por Silva *et al* [54], os níveis de dissulfureto de dimetilo foram superiores no grupo oncológico. O *o*-cimeno é reportado na literatura por Francavilla *et al* [197] por estar presente na saliva de crianças com doença celíaca, sendo também encontrado na urina humana [198]. Contudo este metabolito pode ter origem exógena, pois é possível que derive de fontes alimentares ou ambientais

[175]. Por sua vez, o ácido acético é produzido como resultado da degradação de hidratos de carbono no intestino através da fermentação bacteriana anaeróbia [151]. Huang *et al* [182] verificaram que o ácido acético apresentou uma diferença significativa entre pacientes com cancro gastro-esofágico, grupo positivo (indivíduos com doenças não-cancerosas do trato gastrointestinal superior) e grupo saudável. Estes investigadores observaram que as concentrações do ácido acético foram superiores no grupo oncológico [182]. Smith *et al* [199] também mostraram através do seu estudo, níveis superiores de ácido acético no ar exalado de pacientes com cancro do pulmão. O mesmo foi verificado no trabalho presente. Com isto, é possível concluir que provavelmente o ácido acético seja produzido e libertado por células cancerígenas. Num estudo recente o 2-etil-1-hexanol foi encontrado exclusivamente na saliva de pacientes com cancro do pulmão, não sendo detetado em pacientes com outro tipo de cancro [200]. Isto não se verificou no trabalho realizado, pois este metabolito também foi detetado na urina de pacientes com cancro da mama. Noutra investigação, os níveis de 2-etil-1-hexanol encontrados em linhas celulares de cancro do pulmão de células não pequenas foram superiores, mas estes níveis diminuíram em linhas celulares de cancro do pulmão de pequenas células, em comparação com o meio [201]. A origem deste metabolito poderá estar relacionada com o metabolismo dos alcanos, os quais podem ser alterados nas diferentes histologias do cancro do pulmão. É possível que os álcoois originados desta forma sejam metabolizados no organismo por diversas enzimas, tais como a álcool desidrogenase e o citocromo p450 [63]. Por fim, o 2-furanometanol também foi identificado por Silva *et al* [54] na urina de pacientes com cancro da mama e em indivíduos saudáveis, sendo que a frequência de ocorrência deste metabolito nas amostras estudadas foi superior no grupo saudável. Contudo o verificado neste estudo foi o oposto, no grupo dos pacientes com cancro do pulmão a frequência de ocorrência foi de 88% enquanto que no grupo controlo foi de apenas 13% (ver **Tabela D** em anexo no formato digital, *pág.*131).

O método MCCV possibilitou verificar que a taxa de classificação do PLS-DA foi de 93,1%, a sua sensibilidade de 92,4% ( $\cong 7,6\%$  dos pacientes com cancro da mama foram classificado erradamente como controlos) e a sua especificidade de 93,8% ( $\cong 6,2\%$  de falsos positivos). O valor  $Q^2$  mais frequente foi à volta de 1 (**Figura 28**), com predomínio dos valores no intervalo de 0,7-1.



**Figura 28-** Distribuição dos valores do  $Q^2$  da validação cruzada de Monte Carlo original e permutada para o PLS-DA da urina de pacientes com cancro do pulmão do subconjunto de 27 metabolitos.

## 4. CONCLUSÃO

O objetivo principal do estudo realizado foi o estabelecimento do perfil metabólico volátil de amostras de saliva e de urina, com o intuito de identificar metabolitos que possam ser considerados como potenciais biomarcadores em indivíduos com neoplasia da mama e do pulmão. Para tal, recorre-se à técnica HS-SPME seguida de GC-MS.

De modo a utilizar a metodologia HS-SPME no estudo dos componentes voláteis das amostras salivares efetuou-se a otimização dos parâmetros com influência na eficiência de extração, tais como o tipo de fibra, o tempo e a temperatura de extração, a força iónica, o pH, o volume e a agitação da amostra. A fibra CAR/PDMS apresentou melhor capacidade extrativa, distinguindo-se das restantes fibras testadas tanto pela área analítica atingida como pelo número de metabolitos extraídos. Quanto aos restantes parâmetros otimizados, a extração foi mais eficiente utilizando 2 mL de saliva acidificada, 10% NaCl (m/v) e 45 minutos de extração a  $37\pm 1^\circ\text{C}$ . Contudo, optou-se por utilizar um volume de 1 mL de modo a ser possível efetuar as extrações em duplicado.

Depois da otimização da metodologia HS-SPME para as amostras salivares, realizou-se a análise de VOMs presentes nas amostras de saliva e de urina, utilizando a metodologia HS-SPME associada à GC-MS. No estabelecimento do perfil volátil da saliva do grupo controlo foram analisadas 16 amostras de indivíduos saudáveis, 36 amostras de indivíduos com cancro da mama e 13 de pacientes com cancro do pulmão.

A análise das amostras **salivares** permitiu detetar metabolitos voláteis pertencentes a diversas famílias químicas, tais como, ácidos orgânicos, alcanos, alcenos, álcoois superiores, cetonas, compostos azotados, compostos sulfurados, compostos terpénicos, derivados benzénicos, fenóis e ainda um grupo de compostos não incluídos em nenhuma destas famílias químicas. A família química mais representativa, presente nos três grupos estudados, correspondeu aos ácidos orgânicos, seguindo-se os compostos azotados. A comparação entre os grupos mostrou que estas duas famílias químicas assim como as cetonas e os fenóis apresentaram área média mais elevada no grupo de pacientes com cancro do pulmão. Por outro lado, os compostos sulfurados, os compostos terpénicos e os derivados benzénicos mostraram uma área média superior no grupo de pacientes com cancro da mama. A única família com área total mais elevada no grupo controlo foram os álcoois superiores. Os alcanos e os alcenos foram identificados apenas no grupo com neoplasia da mama. Os treze metabolitos maioritários identificados nos grupos estudados pertenciam às famílias químicas dos ácidos orgânicos, fenóis, estando ainda presentes um álcool superior e um derivado

benzénico. Os metabolitos maioritários foram o ácido acético, o 2-etil-1-hexanol, o ácido propanoico, o ácido-2-metil-propanoico, o ácido butanoico, o ácido-3-metil-pentanoico, o ácido-4-metil-pentanoico, o 2-cloro-fenol, o 3-bromo-fenol, o fenol, o 4-metil-fenol, o *p*-tert-butil-fenol e por fim o ácido benzenocarboxílico. Destes metabolitos, os que apresentaram maior área total e uma diferença estaticamente mais significativa foram o ácido acético, o ácido propanoico e o ácido butanoico, sendo que estes apresentaram maior área total no grupo de pacientes com cancro do pulmão.

Quanto às amostras de **urina** foram analisadas 16 amostras de indivíduos sem neoplasia, 30 amostras de indivíduos com cancro da mama e 16 de pacientes com cancro do pulmão.

Através da análise das amostras urinárias foi possível identificar metabolitos voláteis de diferentes famílias químicas, tais como, ácidos orgânicos, alcenos, álcoois superiores, aldeídos, cetonas, compostos furânicos, compostos sulfurados, compostos terpênicos, derivados benzénicos, fenóis, ésteres e por fim um grupo de compostos não incluídos em nenhuma destas famílias químicas.

Os compostos sulfurados foram a família química com maior área total presente nos três grupos estudados, seguindo-se as cetonas e os compostos furânicos. Ao compararmos os grupos estudados verificou-se que para a maioria das famílias, o grupo controlo possuiu uma área total superior. No entanto, os aldeídos apresentaram uma área analítica superior no grupo com cancro da mama e os compostos sulfurados assim como os compostos furânicos foram superiores no grupo com cancro do pulmão. Para além disto, foi possível observar que os ésteres foram identificados apenas no grupo controlo e no grupo com cancro da mama. No caso dos ácidos orgânicos e dos álcoois superiores não se verificam diferenças significativas entre os grupos controlo e do cancro do pulmão.

Dos dezassete metabolitos maioritários existentes nos três grupos estudados verificou-se a presença de cinco fenóis, três compostos terpênicos, dois compostos furânicos, dois compostos sulfurados, dois derivados benzénicos, estando ainda presentes um hidrocarboneto clorado, uma cetona e um ácido orgânico. Os metabolitos maioritários foram o furano, o cloreto de metileno, o dissulfureto de dimetilo, o 4-heptanona, o *p*-cimeno, o *o*-cimeno, o trissulfureto de dimetilo, o 2-metil-5-(metiltio)-furano, o *p*-cimeneno, o ácido acético, o 4,7-dimetil-benzofurano, o 1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno, o 2-bromo-fenol, o fenol, o 4-metil-fenol, o *p*-tert-butil-fenol e finalmente o 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol. De todos os metabolitos maioritários os que apresentaram maior área total e uma diferença estatística mais significativa foram o furano, o dissulfureto de dimetilo e o *p*-tert-butilfenol. Os dois

primeiros metabolitos apresentaram maior área total no grupo com neoplasia do pulmão, por outro lado, foi no grupo controlo que o *p*-tert-butilfenol apresentou maior área total.

O método PLS-DA foi realizado com o intuito de verificar a distribuição das variáveis dos grupos controlo e oncológicos e identificar metabolitos voláteis suscetíveis de indicar diferenças ou semelhanças entre as amostras estudadas. Através deste método verificou-se a existência de dois grupos bem definidos, ou seja, obteve-se uma separação entre o grupo controlo e os grupos oncológicos, tanto para as amostras salivares como para as amostras urinárias.

Através da aplicação do método MCCV, os modelos PLS-DA obtidos forneceram uma boa taxa de classificação, sensibilidade e especificidade.

Com este estudo foi possível verificar que existem diferenças metabolómicas entre indivíduos saudáveis e pacientes oncológicos e ainda entre os dois tipos de cancro estudados.

Os resultados obtidos neste trabalho apoiam a hipótese de que determinados metabolitos voláteis poderão ser úteis como ferramenta de diagnóstico pois possivelmente são produzidos ou consumidos em pacientes com cancro e excretados através da saliva ou da urina. No entanto, para validar este estudo é necessário analisar um maior número de amostras de pacientes oncológicos e de indivíduos saudáveis. A facilidade na colheita e armazenamento de saliva e de urina será uma grande vantagem para esta abordagem.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Lieberman M, Marks AD. Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Ullah MF, Aatif M. The footprints of cancer development: Cancer biomarkers. *Cancer Treat. Rev.* 2009;35:193-200.
3. Silva CL, Passos M, Camara JS. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry. *Br. J. Cancer* 2011;105:1894-1904.
4. Conrad DH, Goyette J, Thomas PS. Proteomics as a method for early detection of cancer: a review of proteomics, exhaled breath condensate, and lung cancer screening. *J Gen Intern Med* 2008;1:78-84.
5. Ulanowska A, Ligor T, Michel M, Buszewski B. Hyphenated and unconventional methods for searching volatile cancer biomarkers. *Ecol. Chem. Eng. S* 2010;17:10-23.
6. Buszewski B, Rudnicka J, Ligor T, Walczak M, Jezierski T, Amann A. Analytical and unconventional methods of cancer detection using odor. *Trends Analyt Chem* 2012;38:1-12.
7. Peng G, Hakim M, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *Br. J. Cancer* 2010;103:542-551.
8. Mangler M, Freitag C, Lanowska M, Staeck O, Schneider A, Speiser D. Volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with breast cancer in a clinical setting. *Ginekol. Pol.* 2012;83:730-736.
9. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, et al. Volatile markers of breast cancer in the breath. *Breast J* 2003;9:184-191.
10. Hirata BKB, Oda JMM, Guembarovski RL, Ariza CB, de Oliveira CEC, Watanabe MAE. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. *Dis. Markers* 2014;2014:12.
11. Belda-Iniesta C, de Castro CJ, Carrasco JA, Moreno V, Casado SE, Feliu J, et al. New screening method for lung cancer by detecting volatile organic compounds in breath. *Clin Transl Oncol* 2007;9:364-368.
12. Hanai Y, Shimono K, Oka H, Baba Y, Yamazaki K, Beauchamp G. Analysis of volatile organic compounds released from human lung cancer cells and from the urine of tumor-bearing mice. *Cancer Cell Int.* 2012;12:7.
13. Yang Q, Shi X, Wang Y, Wang W, He H, Lu X, et al. Urinary metabonomic study of lung cancer by a fully automatic hyphenated hydrophilic interaction/RPLC-MS system. *J Sep Sci* 2010;33:1495-1503.
14. Shuster G, Gallimidi Z, Reiss AH, Dovgolevsky E, Billan S, Abdah-Bortnyak R, et al. Classification of breast cancer precursors through exhaled breath. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:791-796.
15. Giardina M, Olesik SV. Application of low-temperature glassy carbon-coated macrofibers for solid-phase microextraction analysis of simulated breath volatiles. *Anal. Chem.* 2003;75:1604-1614.
16. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv. Cancer Res.* 2013;119:421-475.

17. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin. Cancer Res.* 2011;17:3520-3526.
18. Harrington A. *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration.* USA: Harvard University Press; 1999.
19. Hsu CH, Stedeford T. *Cancer Risk Assessment: Chemical Carcinogenesis, Hazard Evaluation, and Risk Quantification.* New Jersey: Wiley; 2010.
20. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000;21:405-426.
21. Greenwald HP. *Who Survives Cancer?* Los Angeles: University of California Press; 1992.
22. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann. Surg.* 2003;237:474-482.
23. [http://www.who.int/mediacentre/multimedia/podcasts/2011/cancer\\_20110207/en/](http://www.who.int/mediacentre/multimedia/podcasts/2011/cancer_20110207/en/). Acedido a 27/08/2013.
24. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:2339-2347.
25. <http://www.who.int/tobacco/research/cancer/en/>. Acedido a 27/08/2013.
26. Lakind JS, Wilkins AA, Bates MN. Human breast biomonitoring and environmental chemicals: use of breast tissues and fluids in breast cancer etiologic research. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17:525-540.
27. Drasar BS, Irving D. Environmental factors and cancer of the colon and breast. *Br. J. Cancer* 1973;27:167-172.
28. Gaikwad NW, Yang L, Pruthi S, Ingle JN, Sandhu N, Rogan EG, et al. Urine biomarkers of risk in the molecular etiology of breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2009;3:1-8.
29. Langlely AR, Graham CH, Grundy AL, Tranmer JE, Richardson H, Aronson KJ. A cross-sectional study of breast cancer biomarkers among shift working nurses. *BMJ Open* 2012;2:2011-000532.
30. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin. Proc.* 2008;83:584-594.
31. Hong WK, Bast RCJ, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. *Cancer Medicine.* USA: People's Medical Publishing House; 2010.
32. McKinnell RG, Parchment RE, Perantoni AO, Pierce GB. *The Biological Basis of Cancer.* UK: Cambridge University Press; 1998.
33. Schwab M. *Encyclopedic Reference of Cancer.* Germany: Springer; 2001.
34. Giordano A, Normanno N. *Breast Cancer in the Post-Genomic Era.* New York: Humana Press; 2009.
35. Oliveira PA, Colaco A, Chaves R, Guedes-Pinto H, De-La-Cruz PL, Lopes C. Chemical carcinogenesis. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2007;79:593-616.
36. Akiyoshi T, Kobunai T, Watanabe T. Recent approaches to identifying biomarkers for high-risk stage II colon cancer. *Surg. Today* 2012;42:1037-1045.
37. <http://www.cancer.gov/cancertopics/screening>. Acedido a 31/07/2014.

38. <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>. Acedido a 06/11/2014.
39. <http://www.cancercenter.com/treatments/diagnostics/>. Acedido a 06/11/2014.
40. Sung HJ, Cho JY. Biomarkers for the lung cancer diagnosis and their advances in proteomics. *BMB Rep* 2008;41:615-625.
41. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat. Rev. Cancer* 2005;5:845-856.
42. Gaspar EM, Lucena AF, Duro da Costa J, Chaves das Neves H. Organic metabolites in exhaled human breath--a multivariate approach for identification of biomarkers in lung disorders. *J Chromatogr A* 2009;3:2749-2756.
43. Cutler DM. Are We Finally Winning the War on Cancer? *J Econ Perspect* 2008;22:3-26.
44. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-diagnosis>. Acedido a 1/08/2014.
45. Mazzone PJ. Analysis of volatile organic compounds in the exhaled breath for the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:774-780.
46. Phillips M, Altorki N, Austin JH, Cameron RB, Cataneo RN, Kloss R, et al. Detection of lung cancer using weighted digital analysis of breath biomarkers. *Clin. Chim. Acta* 2008;393:76-84.
47. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol* 2012;6:140-146.
48. Liu J, Duan Y. Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncol.* 2012;48:569-577.
49. Mateos R, Bravo L. Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of biomarkers of oxidative damage to macromolecules (DNA, lipids, and proteins). *J Sep Sci* 2007;30:175-191.
50. Matsumura K, Opiekun M, Oka H, Vachani A, Albelda SM, Yamazaki K, et al. Urinary volatile compounds as biomarkers for lung cancer: a proof of principle study using odor signatures in mouse models of lung cancer. *PLoS ONE* 2010;5:e8819.
51. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducing-surgery>. Acedido a 04/08/2014.
52. D'Amico A, Pennazza G, Santonico M, Martinelli E, Roscioni C, Galluccio G, et al. An investigation on electronic nose diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68:170-176.
53. Song G, Qin T, Liu H, Xu GB, Pan YY, Xiong FX, et al. Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer* 2010;67:227-231.
54. Silva CL, Passos M, Camara JS. Solid phase microextraction, mass spectrometry and metabolomic approaches for detection of potential urinary cancer biomarkers--a powerful strategy for breast cancer diagnosis. *Talanta* 2012;89:360-368.
55. Mills GA, Walker V. Headspace solid-phase microextraction profiling of volatile compounds in urine: application to metabolic investigations. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2001;753:259-268.
56. Chen X, Xu F, Wang Y, Pan Y, Lu D, Wang P, et al. A study of the volatile organic compounds exhaled by lung cancer cells in vitro for breath diagnosis. *Cancer* 2007;110:835-844.

57. Deng C, Zhang X, Li N. Investigation of volatile biomarkers in lung cancer blood using solid-phase microextraction and capillary gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 2004;808:269-277.
58. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, et al. Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:19-21.
59. Teshima N, Li J, Toda K, Dasgupta PK. Determination of acetone in breath. *Anal. Chim. Acta* 2005;535:189-199.
60. Machado RF, Laskowski D, Deffenderfer O, Burch T, Zheng S, Mazzone PJ, et al. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:1286-1291.
61. Poli D, Carbognani P, Corradi M, Goldoni M, Acampa O, Balbi B, et al. Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respir. Res.* 2005;6:1-10.
62. Amann A, Spanel P, Smith D. Breath analysis: the approach towards clinical applications. *Mini Rev Med Chem* 2007;7:115-129.
63. Hakim M, Broza YY, Barash O, Peled N, Phillips M, Amann A, et al. Volatile Organic Compounds of Lung Cancer and Possible Biochemical Pathways. *Chem. Rev.* 2012;112:5949-5966.
64. Ryan D, Robards K, Prenzler PD, Kendall M. Recent and potential developments in the analysis of urine: A review. *Anal. Chim. Acta* 2011;684:17-29.
65. Amann A, Smith D. *Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine*. San Diego: Elsevier Science; 2013.
66. Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *J Proteomics* 2012;75:1079-1088.
67. Zhang A, Sun H, Wu X, Wang X. Urine metabolomics. *Clin. Chim. Acta* 2012;414:65-69.
68. Robinson AB, Pauling L. Techniques of orthomolecular diagnosis. *Clin. Chem.* 1974;20:961-965.
69. Hanai Y, Shimono K, Matsumura K, Vachani A, Albelda S, Yamazaki K, et al. Urinary volatile compounds as biomarkers for lung cancer. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2012;76:679-684.
70. Monteiro M, Carvalho M, Henrique R, Jerónimo C, Moreira N, de Lourdes Bastos M, et al. Analysis of volatile human urinary metabolome by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography–mass spectrometry for biomarker discovery: Application in a pilot study to discriminate patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1993-2002.
71. Smith S, White P, Redding J, Ratcliffe NM, Probert C. Application of Similarity Coefficients to Predict Disease Using Volatile Organic Compounds. *IEEE Sens J* 2010;10:92-96.
72. Spanel P, Smith D, Holland TA, Al Singary W, Elder JB. Analysis of formaldehyde in the headspace of urine from bladder and prostate cancer patients using selected ion flow tube mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1999;13:1354-1359.

73. Woo HM, Kim KM, Choi MH, Jung BH, Lee J, Kong G, et al. Mass spectrometry based metabolomic approaches in urinary biomarker study of women's cancers. *Clin. Chim. Acta* 2009;400:63-69.
74. Kemperman RF, Horvatovich PL, Hoekman B, Reijmers TH, Muskiet FA, Bischoff R. Comparative urine analysis by liquid chromatography-mass spectrometry and multivariate statistics: method development, evaluation, and application to proteinuria. *J. Proteome Res.* 2007;6:194-206.
75. Dong H, Zhang A, Sun H, Wang H, Lu X, Wang M, et al. Ingenuity pathways analysis of urine metabolomics phenotypes toxicity of Chuanwu in Wistar rats by UPLC-Q-TOF-HDMS coupled with pattern recognition methods. *Mol. Biosyst.* 2012;8:1206-1221.
76. Subrahmanyam MV, Sangeetha M. Gingival crevicular fluid a marker of the periodontal disease activity. *Indian J Clin Biochem* 2003;18:5-7.
77. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent.* 2005;33:223-233.
78. Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch. Oral Biol.* 2007;52:1114-1135.
79. Ferrari M, Negri S, Zadra P, Ghittori S, Imbriani M. Saliva as an analytical tool to measure occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:1021-1028.
80. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2002;13:197-212.
81. Martin HJ, Riazanskaia S, Thomas CL. Sampling and characterisation of volatile organic compound profiles in human saliva using a polydimethylsiloxane coupon placed within the oral cavity. *Analyst* 2012;137:3627-3634.
82. Silva MJ, Reidy JA, Samandar E, Herbert AR, Needham LL, Calafat AM. Detection of phthalate metabolites in human saliva. *Arch. Toxicol.* 2005;79:647-652.
83. Esteban M, Castano A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environ Int* 2009;35:438-449.
84. Soini H, Klouckova I, Wiesler D, Oberzaucher E, Grammer K, Dixon S, et al. Analysis of Volatile Organic Compounds in Human Saliva by a Static Sorptive Extraction Method and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J. Chem. Ecol.* 2010;36:1035-1042.
85. Shah FD, Begum R, Vajaria BN, Patel KR, Patel JB, Shukla SN, et al. A review on salivary genomics and proteomics biomarkers in oral cancer. *Indian J Clin Biochem* 2011;26:326-334.
86. Zhang L, Farrell JJ, Zhou H, Elashoff D, Akin D, Park NH, et al. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2010;138:949-957.
87. Wu JY, Yi C, Chung HR, Wang DJ, Chang WC, Lee SY, et al. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2010;46:226-231.
88. Krisher S, Riley A, Mehta K. Designing breathalyser technology for the developing world: how a single breath can fight the double disease burden. *J Med Eng Technol* 2014;38:156-163.
89. Streckfus CF, Dubinsky WP. Proteomic analysis of saliva for cancer diagnosis. *Expert Rev Proteomics* 2007;4:329-332.

90. Brinkmann O, Kastratovic DA, Dimitrijevic MV, Konstantinovic VS, Jelovac DB, Antic J, et al. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population. *Oral Oncol.* 2011;47:51-55.
91. Yamada S, Yamauchi K, Yajima J, Hisadomi S, Maeda H, Toyomasu K, et al. Saliva level of free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) as a biological index of anxiety disorders. *Psychiatry Res* 2000;93:217-223.
92. Guan Y, Chu Q, Ye J. Determination of uric acid in human saliva by capillary electrophoresis with electrochemical detection: potential application in fast diagnosis of gout. *Anal Bioanal Chem* 2004;380:913-917.
93. Guan Y, Wu T, Ye J. Determination of uric acid and p-aminohippuric acid in human saliva and urine using capillary electrophoresis with electrochemical detection: Potential application in fast diagnosis of renal disease. *J. Chromatogr. B* 2005;821:229-234.
94. Jollin L, Thomasson R, Le Panse B, Baillet A, Vibarel-Rebot N, Lecoq AM, et al. Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010;40:183-186.
95. Luo D, Chen F, Xiao K, Feng Y-Q. Rapid determination of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol in saliva by polymer monolith microextraction combined with gas chromatography–mass spectrometry. *Talanta* 2009;77:1701-1706.
96. Actis AB, Perovic NR, Defagó D, Beccacece C, Eynard AR. Fatty acid profile of human saliva: a possible indicator of dietary fat intake. *Arch. Oral Biol.* 2005;50:1-6.
97. Teeuwen HW, Elbers EL, van Rossum JM. Rapid and sensitive gas-chromatographic determination of caffeine in blood plasma, saliva, and xanthine beverages. *Mol. Biol. Rep.* 1991;15:1-7.
98. Aps JKM, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci. Int.* 2005;150:119-131.
99. Matin SB, Wan SH, Karam JH. Pharmacokinetics of tolbutamide: prediction by concentration in saliva. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974;16:1052-1058.
100. Guo T, Oswald LM, Mendu DR, Soldin SJ. Determination of levetiracetam in human plasma/serum/saliva by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 2007;375:115-118.
101. Lo ML, Falaschini S, Rappelli G, Bambini F, Baldoni A, Procaccini M, et al. Saliva as a diagnostic matrix for drug abuse. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:567-573.
102. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008;266:6-11.
103. Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review of breath analysis for diagnosis of human health. *Trends Analyt Chem* 2012;33:1-8.
104. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65-74.
105. Phillips M, Cataneo RN, Saunders C, Hope P, Schmitt P, Wai J. Volatile biomarkers in the breath of women with breast cancer. *J Breath Res* 2010;4:026003.
106. Chen Y, Zhang R, Song Y, He J, Sun J, Bai J, et al. RRLC-MS/MS-based metabonomics combined with in-depth analysis of metabolic correlation network: finding potential biomarkers for breast cancer. *Analyst* 2009;134:2003-2011.

107. Murray GI. The role of cytochrome P450 in tumour development and progression and its potential in therapy. *J. Pathol.* 2000;192:419-426.
108. Buszewski B, Keszy M, Ligor T, Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed. Chromatogr.* 2007;21:553-566.
109. Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, Gunawardena R, Naidu A, Rahbari-Oskoui F. Effect of age on the breath methylated alkane contour, a display of apparent new markers of oxidative stress. *J. Lab. Clin. Med.* 2000;136:243-249.
110. Harman D. Role of free radicals in aging and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1992;673:126-141.
111. Zarling EJ, Mobarhan S, Bowen P, Kamath S. Pulmonary pentane excretion increases with age in healthy subjects. *Mech. Ageing Dev.* 1993;67:141-147.
112. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br. J. Pharmacol.* 2004;142:231-255.
113. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.* 1995;41:1819-1828.
114. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993;57:724S-725S.
115. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE. Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds. *Clin. Chim. Acta* 2004;347:25-39.
116. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997;272:20313-20316.
117. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab. Rev.* 2000;32:307-326.
118. Shacter E. [38] Protein oxidative damage. San Diego: Academic Press; 2000.
119. Radi R, Bush KM, Cosgrove TP, Freeman BA. Reaction of xanthine oxidase-derived oxidants with lipid and protein of human plasma. *Arch. Biochem. Biophys.* 1991;286:117-125.
120. Aust AE, Eveleigh JF. Mechanisms of DNA oxidation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999;222:246-252.
121. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J.* 2003;17:1195-1214.
122. Musteata FM, Pawliszyn J. Bioanalytical applications of solid-phase microextraction. *Trends Analyt Chem* 2007;26:36-45.
123. Arthur CL, Pawliszyn J. Solid phase microextraction with thermal desorption using fused silica optical fibers. *Anal. Chem.* 1990;62:2145-2148.
124. Pereira J, Silva CL, Perestrelo R, Goncalves J, Alves V, Camara JS. Re-exploring the high-throughput potential of microextraction techniques, SPME and MEPS, as powerful strategies for medical diagnostic purposes. Innovative approaches, recent applications and future trends. *Anal Bioanal Chem* 2014;406:2101-2122.
125. Silva C, Cavaco C, Perestrelo R, Pereira J, Camara JS. Microextraction by Packed Sorbent (MEPS) and Solid-Phase Microextraction (SPME) as Sample Preparation Procedures for the Metabolomic Profiling of Urine. *Metabolites* 2014;4:71-97.

126. Mills GA, Walker V. Headspace solid-phase microextraction procedures for gas chromatographic analysis of biological fluids and materials. *J Chromatogr A* 2000;902:267-287.
127. Pawliszyn J. *Handbook of Solid Phase Microextraction*. USA: Elsevier; 2011.
128. Câmara JS, Marques JC, Perestrelo RM, Rodrigues F, Oliveira L, Andrade P, et al. Comparative study of the whisky aroma profile based on headspace solid phase microextraction using different fibre coatings. *J Chromatogr A* 2007;1150:198-207.
129. Prosen H, Zupančič-Kralj L. Solid-phase microextraction. *Trends Analyt Chem* 1999;18:272-282.
130. Kataoka H, Saito K. Recent advances in SPME techniques in biomedical analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2011;54:926-950.
131. Ouyang G, Chen Y, Setkova L, Pawliszyn J. Calibration of solid-phase microextraction for quantitative analysis by gas chromatography. *J Chromatogr A* 2005;1097:9-16.
132. Niessen WMA. *Current Practice of Gas Chromatography-Mass Spectrometry*. New York: Taylor & Francis; 2001.
133. Pasikanti KK, Ho PC, Chan EC. Gas chromatography/mass spectrometry in metabolic profiling of biological fluids. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2008;871:202-211.
134. Grob K. *Split and Splitless Injection for Quantitative Gas Chromatography: Concepts, Processes, Practical Guidelines, Sources of Error*. Germany: Wiley; 2008.
135. Sparkman OD, Penton Z, Kitson FG. *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A Practical Guide*. UK: Elsevier Science; 2011.
136. Skoog DA, West DM, Crouch S. *Fundamentos de química analítica*. USA: Thomson; 2005.
137. Wu H, Xue R, Tang Z, Deng C, Liu T, Zeng H, et al. Metabolomic investigation of gastric cancer tissue using gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2010;396:1385-1395.
138. Hübschmann HJ. *Handbook of GC/MS: Fundamentals and Applications*. Weinheim: Wiley; 2009.
139. Worley B, Powers R. Multivariate analysis in metabolomics. *Curr Metabolomics* 2013;1:92-107.
140. Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N, Trygg J, Wikström C, Wold S. *Multi- and Megavariate Data Analysis, Part I: Basic Principles and Applications*. Sweden: Umetrics AB; 2006.
141. Caldeira M, Barros AS, Bilelo MJ, Parada A, Camara JS, Rocha SM. Profiling allergic asthma volatile metabolic patterns using a headspace-solid phase microextraction/gas chromatography based methodology. *J Chromatogr A* 2011;1218:3771-3780.
142. Picard RR, Cook RD. Cross-Validation of Regression Models. *J Am Stat Assoc* 1984;79:575-583.
143. Xu Q-S, Liang Y-Z. Monte Carlo cross validation. *Chemometr Intell Lab Syst* 2001;56:1-11.
144. Xu Q-S, Liang Y-Z, Du Y-P. Monte Carlo cross-validation for selecting a model and estimating the prediction error in multivariate calibration. *J Chemom* 2004;18:112-120.

145. Caldeira M, Perestrelo R, Barros A, Bilelo M, Morete A, Camara J, et al. Allergic asthma exhaled breath metabolome: a challenge for comprehensive two-dimensional gas chromatography. *J Chromatogr A* 2012;1254:87-97.
146. Aguirre-González M, Taborda-Ocampo G, Dussan-Lubert C, Nerin C, Rosero-Moreano M. Optimization of the HS-SPME technique by using response surface methodology for evaluating chlorine disinfection by-products by GC in drinking water. *J Braz Chem Soc* 2011;22:2330-2336.
147. Ulrich S. Solid-phase microextraction in biomedical analysis. *J Chromatogr A* 2000;902:167-194.
148. Câmara JS, Alves MA, Marques JC. Development of headspace solid-phase microextraction-gas chromatography–mass spectrometry methodology for analysis of terpenoids in Madeira wines. *Anal. Chim. Acta* 2006;555:191-200.
149. Gorecki T. Effect of Sample Volume on Quantitative Analysis by Solid-phase Microextraction Part 1. Theoretical Considerations. *Analyst* 1997;122:1079-1086.
150. Gorecki T, Khaled A, Pawliszyn J. The effect of sample volume on quantitative analysis by solid phase microextraction Part 2. Experimental verification. *Analyst* 1998;123:2819-2824.
151. Cummings JH. Short chain fatty acids in the human colon. *Gut* 1981;22:763-779.
152. Haick H, Broza YY, Mochalski P, Ruzsanyi V, Amann A. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem Soc Rev* 2014;43:1423-1449.
153. Walker V, Mills GA. Urine 4-heptanone: a  $\beta$ -oxidation product of 2-ethylhexanoic acid from plasticisers. *Clin. Chim. Acta* 2001;306:51-61.
154. Hoell D, Mensing T, Roggenbuck R, Sakuth M, Sperlich E, Urban T, et al. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2-Butanone. Germany: Wiley-VCH; 2000.
155. Jollivet N, Bézenger M-C, Vayssier Y, Belin J-M. Production of volatile compounds in liquid cultures by six strains of coryneform bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1992;36:790-794.
156. Wilkins K. Volatile metabolites from actinomycetes. *Chemosphere* 1996;32:1427-1434.
157. Wheatley R, Hackett C, Bruce A, Kundzewicz A. Effect of substrate composition on production of volatile organic compounds from *Trichoderma* spp. Inhibitory to wood decay fungi. *Int. Biodeterior. Biodegradation* 1997;39:199-205.
158. Farag MA, Ryu CM, Sumner LW, Pare PW. GC-MS SPME profiling of rhizobacterial volatiles reveals prospective inducers of growth promotion and induced systemic resistance in plants. *Phytochemistry* 2006;67:2262-2268.
159. Yoneda H, Tantillo DJ, Atsumi S. Biological production of 2-butanone in *Escherichia coli*. *ChemSusChem* 2014;7:92-95.
160. Min K, Kim S, Yum T, Kim Y, Sang BI, Um Y. Conversion of levulinic acid to 2-butanone by acetoacetate decarboxylase from *Clostridium acetobutylicum*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013;97:5627-5634.
161. Oomah BD, Razafindrainibe M, Drover JC. Headspace volatile components of Canadian grown low-tannin faba bean (*Vicia faba* L.) genotypes. *J. Sci. Food Agric.* 2014;94:473-481.

162. Mochalski P, King J, Unterkofler K, Hinterhuber H, Amann A. Emission rates of selected volatile organic compounds from skin of healthy volunteers. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2014;959:62-70.
163. Rudnicka J, Mochalski P, Agapiou A, Statheropoulos M, Amann A, Buszewski B. Application of ion mobility spectrometry for the detection of human urine. *Anal Bioanal Chem* 2010;398:2031-2038.
164. de Lacy CB, Amann A, Al-Kateb H, Flynn C, Filipiak W, Khalid T, et al. A review of the volatiles from the healthy human body. *J Breath Res* 2014;8:014001-014001.
165. Anton A, Ben de Lacy C, Wolfram M, Jochen S, Bogusław B, Joachim P, et al. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *J Breath Res* 2014;8:034001.
166. Morisco F, Aprea E, Lembo V, Fogliano V, Vitaglione P, Mazzone G, et al. Rapid “Breath-Print” of Liver Cirrhosis by Proton Transfer Reaction Time-of-Flight Mass Spectrometry. A Pilot Study. *PLoS ONE* 2013;8:e59658.
167. Buszewski B, Ulanowska A, Kowalkowski T, Cieslinski K. Investigation of lung cancer biomarkers by hyphenated separation techniques and chemometrics. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50:573-581.
168. Ligor M, Ligor T, Bajtarevic A, Ager C, Pienz M, Klieber M, et al. Determination of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer using solid phase microextraction and gas chromatography mass spectrometry. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47:550-560.
169. Kischkel S, Miekisch W, Sawacki A, Straker EM, Trefz P, Amann A, et al. Breath biomarkers for lung cancer detection and assessment of smoking related effects--confounding variables, influence of normalization and statistical algorithms. *Clin. Chim. Acta* 2010;411:1637-1644.
170. Amal H, Shi D-Y, Ionescu R, Zhang W, Hua Q-L, Pan Y-Y, et al. Assessment of ovarian cancer conditions from exhaled breath. *Int. J. Cancer* 2014;136:E614-E622.
171. Ulanowska A, Kowalkowski T, Hryniewicz K, Jackowski M, Buszewski B. Determination of volatile organic compounds in human breath for *Helicobacter pylori* detection by SPME-GC/MS. *Biomed. Chromatogr.* 2011;25:391-397.
172. Bos LDJ, Sterk PJ, Schultz MJ. Volatile Metabolites of Pathogens: A Systematic Review. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003311.
173. Fu X-A, Li M, Knipp RJ, Nantz MH, Bousamra M. Noninvasive detection of lung cancer using exhaled breath. *Cancer Med* 2014;3:174-181.
174. Cooke M, Leeves N, White C. Time profile of putrescine, cadaverine, indole and skatole in human saliva. *Arch. Oral Biol.* 2003;48:323-327.
175. Smith S, Burden H, Persad R, Whittington K, de Lacy Costello B, Ratcliffe NM, et al. A comparative study of the analysis of human urine headspace using gas chromatography-mass spectrometry. *J Breath Res* 2008;2:1-10.
176. Giada MdLR. Food Phenolic Compounds: Main Classes, Sources and Their Antioxidant Power. Croatia: 2013.
177. Michałowicz J, Duda W. Phenols—sources and toxicity. *Pol. J. Environ. Stud.* 2007;16:347-362.
178. Sun J. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev* 2007;12:259-264.

179. Bolstad BM, Irizarry RA, Åstrand M, Speed TP. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics* 2003;19:185-193.
180. Paterson JR, Baxter G, Dreyer JS, Halket JM, Flynn R, Lawrence JR. Salicylic Acid sans Aspirin in Animals and Man: Persistence in Fasting and Biosynthesis from Benzoic Acid. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:11648-11652.
181. Derelanko MJ, Auletta CS. *Handbook of Toxicology*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2014.
182. Huang J, Kumar S, Abbassi-Ghadi N, Spanel P, Smith D, Hanna GB. Selected ion flow tube mass spectrometry analysis of volatile metabolites in urine headspace for the profiling of gastro-esophageal cancer. *Anal. Chem.* 2013;85:3409-3416.
183. Yannai S. *Dictionary of Food Compounds with CD-ROM: Additives, Flavors, and Ingredients*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
184. Chung HY, Joyce Ma WC, Kim J-S. Seasonal distribution of bromophenols in selected Hong Kong seafood. *J. Agric. Food Chem.* 2003;51:6752-6760.
185. Boyle J, Lindsay R, Stuiber D. Bromophenol Distribution in Salmon and Selected Seafoods of Fresh-and Saltwater Origin. *J. Food Sci.* 1992;57:918-922.
186. Yashiki M, Kojima T, Miyazaki T, Chikasue F, Ohtani M. Gas chromatographic determination of cresols in the biological fluids of a non-fatal case of cresol intoxication. *Forensic Sci. Int.* 1990;47:21-29.
187. Wu ML, Tsai WJ, Yang CC, Deng JF. Concentrated cresol intoxication. *Vet Hum Toxicol* 1998;40:341-343.
188. Bone E, Tamm A, Hill M. The production of urinary phenols by gut bacteria and their possible role in the causation of large bowel cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976;29:1448-1454.
189. Boutwell R, Bosch DK. The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 1959;19:413.
190. Yanysheva N, Balenko NV, Chernichenko IA, Babiy VF. Peculiarities of carcinogenesis under simultaneous oral administration of benzo(a)pyrene and o-cresol in mice. *Environ. Health Perspect.* 1993;101 Suppl 3:341-344.
191. Vranová J, Ciesarová Z. Furan in food—a review. *Czech J. Food Sci.* 2009;27:1-10.
192. Onishi M, Inoue M, Araki T, Iwabuchi H, Sagara Y. Characteristic coloring curve for white bread during baking. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011;75:255-260.
193. Spano N, Ciulu M, Floris I, Panzanelli A, Pilo MI, Piu PC, et al. A direct RP-HPLC method for the determination of furanic aldehydes and acids in honey. *Talanta* 2009;78:310-314.
194. Jiang R, Cudjoe E, Bojko B, Abaffy T, Pawliszyn J. A non-invasive method for in vivo skin volatile compounds sampling. *Anal. Chim. Acta* 2013;804:111-119.
195. Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Holme JA, Hongslo JK. Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. *Toxicol. Lett.* 2002;129:55-63.
196. Tangerman A. Measurement and biological significance of the volatile sulfur compounds hydrogen sulfide, methanethiol and dimethyl sulfide in various biological matrices. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009;877:3366-3377.

197. Francavilla R, Ercolini D, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Filippis F, et al. Salivary microbiota and metabolome associated with celiac disease. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014;80:3416-3425.
198. Bouatra S, Aziat F, Mandal R, Guo AC, Wilson MR, Knox C, et al. The Human Urine Metabolome. *PLoS ONE* 2013;8:e73076.
199. Smith D, Španěl P, Sulé-Suso J. Advantages of breath testing for the early diagnosis of lung cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2010;10:255-257.
200. del Nogal SM, Hernández GE, Pérez PJJ, Moreno CB. Fast Analytical Methodology Based on Mass Spectrometry for the Determination of Volatile Biomarkers in Saliva. *Anal. Chem.* 2011;84:379-385.
201. Barash O, Peled N, Tisch U, Bunn PA, Jr., Hirsch FR, Haick H. Classification of lung cancer histology by gold nanoparticle sensors. *Nanomedicine* 2012;8:580-589.

## 6. ANEXOS

### Consentimento informado



<p><b>DETEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES VOLÁTEIS EM INDIVÍDUOS COM PATOLOGIAS ONCOLÓGICAS</b></p>
---

### Projecto CAN-Voláteis

#### Consentimento informado

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que após a leitura do documento de informação referente à pesquisa e objectivos do projecto CAN-Voláteis, disponibilizo-me voluntariamente para participar no estudo com a cedência de amostras de urina e saliva, e autorizo o processamento e publicação anónima e confidencial dos dados/resultados obtidos.

**O Investigador**

\_\_\_\_\_

**O Declarante**

\_\_\_\_\_

**Tabela A-** Médias Totais das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo controlo, do cancro da mama e do pulmão.

	Tr (min)	Composto	Controlo	Cancro da mama	Cancro do pulmão
			Média Total	Média Total	Média Total
<b>Ácidos Orgânicos</b>	37,298	ácido acético	1,74E+09	9,00E+08	3,76E+09
	42,737	ácido propanoico	1,16E+09	5,76E+08	3,28E+09
	44,629	ácido-2-metil-propanoico	2,64E+08	6,77E+07	2,54E+08
	47,787	ácido-4-hidroxi-butanoico	0,00E+00	1,76E+06	0,00E+00
	48,231	ácido butanoico	6,00E+08	1,78E+08	1,15E+09
	50,542	ácido-3-metil-butanoico	5,02E+08	6,34E+07	0,00E+00
	50,565	ácido-3-metil-pentanoico	4,79E+08	2,16E+08	5,91E+08
	54,425	ácido pentanoico	3,28E+07	2,33E+06	3,24E+07
	56,324	(E)-2-ácido butenoico	1,56E+07	1,52E+06	0,00E+00
	56,334	ácido isocrotónico	1,39E+07	6,03E+06	2,03E+07
	56,350	ácido crotónico	0,00E+00	2,32E+06	8,47E+07
	57,955	ácido-4-metil-pentanoico	2,70E+08	2,43E+07	1,45E+08
	60,122	ácido-propil-propanodioico	1,34E+07	6,10E+05	0,00E+00
	60,397	ácido hexanoico	1,46E+07	1,56E+07	2,15E+07
	67,935	ácido heptanoico	0,00E+00	4,75E+05	0,00E+00
	69,284	ácido-3,5,5-trimetil-hexanoico	0,00E+00	3,11E+06	0,00E+00
	69,304	ácido-3,3-dimetil-heptanoico	0,00E+00	6,32E+05	0,00E+00
	71,801	ácido octanoico	0,00E+00	9,73E+06	7,97E+06
73,870	ácido nonanoico	0,00E+00	1,21E+08	0,00E+00	
76,139	ácido decanoico	0,00E+00	1,38E+06	0,00E+00	
<b>Alcanos</b>	25,802	2,2,4,4,6,8,8-heptametil-nonano	0,00E+00	2,13E+06	0,00E+00
	43,554	carano	0,00E+00	6,50E+06	0,00E+00
	43,560	eicosano	0,00E+00	7,37E+06	9,63E+05
	43,796	etil-ciclopentano	0,00E+00	3,22E+06	0,00E+00
	68,526	ciclododecano	0,00E+00	1,71E+07	0,00E+00

<b>Alcenos</b>	38,200	patchouleno	0,00E+00	4,78E+06	0,00E+00
	43,315	4-metil-1-(1-metiletil)-ciclohexeno	0,00E+00	2,81E+08	0,00E+00
	44,074	6-metil-1-octeno	0,00E+00	3,18E+06	0,00E+00
	47,051	(Z)-7-tetradeceno	0,00E+00	3,50E+06	0,00E+00
	68,526	1-tetradeceno	0,00E+00	1,22E+06	0,00E+00
<b>Álcoois Superiores</b>	11,904	1-propanol	2,00E+08	6,19E+07	0,00E+00
	16,222	2-metil-1-propanol	0,00E+00	6,59E+05	0,00E+00
	17,993	1-butanol	0,00E+00	7,23E+05	0,00E+00
	21,932	3-metil-1-butanol	0,00E+00	2,74E+07	0,00E+00
	30,800	1-hexanol	0,00E+00	6,70E+06	0,00E+00
	33,392	3-octanol	0,00E+00	8,89E+05	6,87E+05
	39,465	2-etil-1-hexanol	1,50E+08	1,18E+07	9,12E+07
	43,590	1-octanol	0,00E+00	3,85E+07	0,00E+00
	44,691	2,3-butanodiol	0,00E+00	0,00E+00	9,26E+07
	45,767	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	3,54E+07	1,23E+08	8,52E+07
	61,136	2-metil-1-undecanol	0,00E+00	8,76E+06	0,00E+00
	64,332	fenil etil álcool	0,00E+00	1,44E+06	1,73E+06
	<b>Cetonas</b>	21,971	1-cloro-2-propanona	0,00E+00	0,00E+00
26,835		3-hidroxi-2-butanona	0,00E+00	2,93E+07	1,66E+08
36,964		5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	2,29E+07	1,86E+08	0,00E+00
39,007		trans- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	3,83E+07	0,00E+00	0,00E+00
39,027		<i>p</i> -mentan-3-ona	0,00E+00	1,14E+07	0,00E+00
40,485		cânfora	0,00E+00	2,89E+06	0,00E+00
41,893		5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00
42,112		5-metil-2-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	0,00E+00	3,58E+06	0,00E+00
53,347		D-carvona	1,77E+07	0,00E+00	0,00E+00

	53,611	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptan-2-ona	0,00E+00	0,00E+00	3,54E+07
	55,681	1-(4-metil fenil)-etanona	0,00E+00	0,00E+00	1,98E+07
	59,678	$\alpha$ -isometil ionona	0,00E+00	5,54E+07	0,00E+00
	59,979	(E)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	0,00E+00	0,00E+00	9,41E+05
	65,552	2-etil-ciclohexanona	0,00E+00	1,47E+06	0,00E+00
	73,635	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	0,00E+00	8,41E+07	0,00E+00
	76,672	1-(2,3,6-trimetilfenil)-3-buten-2-ona	0,00E+00	1,00E+08	0,00E+00
<b>Compostos Azotados</b>	8,145	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	1,69E+08	0,00E+00	4,42E+07
	8,239	2-hidroxi-propanamida	6,99E+07	0,00E+00	0,00E+00
	11,092	5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	4,12E+08	0,00E+00	0,00E+00
	11,047	7-metil-7H-dibenzo[b,g]carbazol	7,68E+08	0,00E+00	2,15E+09
	11,145	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	6,28E+08	1,71E+09	6,32E+08
	11,570	5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	0,00E+00	0,00E+00	1,27E+09
	18,614	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	0,00E+00	1,41E+07	3,83E+06
	26,332	3,5-dihidroxibenzamida	7,41E+07	5,15E+06	2,48E+07
	30,953	2,2-dimetil-propanamida	1,56E+07	0,00E+00	0,00E+00
	41,001	metil-hidrazina	5,68E+07	0,00E+00	0,00E+00
	42,645	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	0,00E+00	0,00E+00	4,69E+06
	44,181	1-nitro-2-hidroxi-4-( <i>p</i> -clorofenoxi)-benzeno	0,00E+00	5,25E+06	0,00E+00
	46,022	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona	0,00E+00	2,84E+06	1,32E+06
	46,489	benzotrilo	1,51E+07	2,56E+06	0,00E+00
	49,022	5-metil-2-fenil-1H-indol	0,00E+00	0,00E+00	2,01E+06
	55,857	metoxi-fenil-oxima	0,00E+00	1,15E+08	1,21E+07
	57,704	propanamida	0,00E+00	0,00E+00	1,32E+07

	67,771	5-hidroxi-2,4-dioxo-1-imidazolidina carboxaldeído	0,00E+00	0,00E+00	2,07E+05
	73,616	8-amino-2-naftalenol	0,00E+00	5,41E+07	0,00E+00
	73,615	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	0,00E+00	9,97E+07	0,00E+00
	73,622	1-metil-2(1H)-quinolinona	0,00E+00	8,22E+07	0,00E+00
	73,723	4-metoxi-quinolina	0,00E+00	0,00E+00	5,43E+05
	74,341	2-(2-aminoetoxi)-etanol	0,00E+00	5,89E+05	0,00E+00
	74,361	6-cloro-4-fenil-2-propil quinolina	0,00E+00	2,31E+06	0,00E+00
	74,371	2-dimetilaminometil-4-cloro-1-naftol	0,00E+00	9,75E+05	0,00E+00
	74,985	4-bromo-2-(metil amino)tropona	0,00E+00	0,00E+00	1,04E+08
	80,460	indol	2,81E+07	2,82E+06	0,00E+00
	82,532	1,5,6,7-tetrametil biciclo[3.2.0]hept-6-en-3-ilidenoemcarbazona	1,43E+07	0,00E+00	0,00E+00
<b>Compostos Sulfurados</b>	10,982	4-alil-5-(1-naftilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	4,49E+08	7,21E+09	8,94E+08
	13,613	dissulfureto de dimetilo	1,10E+08	0,00E+00	0,00E+00
	11,930	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	0,00E+00	6,27E+07	1,76E+07
	25,547	tiocianato de metilo	1,50E+07	2,67E+06	6,53E+07
	32,153	trissulfureto de dimetilo	4,32E+07	0,00E+00	0,00E+00
	44,234	dimetil sulfóxido	0,00E+00	0,00E+00	1,69E+06
	56,700	4-(metiltio)-butanonitrilo	0,00E+00	0,00E+00	1,97E+06
	61,862	pentil 2-pentil ester ácido sulfuroso	0,00E+00	1,04E+06	0,00E+00
	70,507	4-metoxi-ácido tiobenzoico S-fenil ester	0,00E+00	4,92E+07	0,00E+00
	70,546	2,5-dimetil-benzo[b]tiofeno	0,00E+00	4,20E+07	0,00E+00
	75,096	3-bromo-tieno [3,2-c]piridina	0,00E+00	2,11E+06	0,00E+00
	75,119	2-bromo benzotiazol	0,00E+00	7,38E+06	0,00E+00

<b>Compostos Terpénicos</b>	13,093	<i>p</i> -menth-3-eno	1,19E+08	3,11E+08	0,00E+00
	19,314	limoneno	0,00E+00	2,19E+08	0,00E+00
	19,762	D-limoneno	0,00E+00	0,00E+00	1,62E+06
	20,487	eucaliptol	9,57E+07	2,18E+08	0,00E+00
	24,775	<i>p</i> -cimeno	1,11E+08	2,13E+08	0,00E+00
	36,340	<i>p</i> -cimeneno	7,50E+06	6,30E+07	1,42E+07
	46,045	terpinen-4-ol	0,00E+00	3,14E+06	0,00E+00
	48,270	mentol	1,60E+08	1,12E+09	2,81E+08
	53,072	piperitona	0,00E+00	1,87E+06	0,00E+00
<b>Derivados Benzénicos</b>	24,570	1-metil-2-(1-metiletil)-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	5,09E+07
	35,572	<i>o</i> -isopropenil tolueno	0,00E+00	0,00E+00	1,70E+07
	35,905	2-etenil-1,4-dimetil-benzeno	1,78E+06	0,00E+00	0,00E+00
	36,046	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	0,00E+00	1,97E+08	0,00E+00
	36,176	(2-metil-1-propenil)-benzeno	3,27E+07	8,61E+07	0,00E+00
	36,206	2-butenil-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	2,62E+07
	51,876	4,7-dimetil-benzofurano	0,00E+00	1,56E+08	2,54E+07
	53,896	naftaleno	0,00E+00	1,24E+06	0,00E+00
	54,791	estragol	3,69E+07	0,00E+00	0,00E+00
	54,984	anetol	1,62E+08	0,00E+00	2,72E+07
	58,511	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	0,00E+00	9,36E+06	0,00E+00
	58,515	3,5-bis(1,1-dimetil etil)-1,2-benzenodiol	0,00E+00	7,34E+06	0,00E+00
	62,976	2,2-difenil-2H-1-benzopirano	0,00E+00	2,48E+07	0,00E+00
	64,342	hidroxitolueno butilado	0,00E+00	0,00E+00	3,86E+05

	69,347	1,5-dimetil-naftaleno	0,00E+00	3,57E+07	0,00E+00
	71,573	(+)-1-metilcolantreno	0,00E+00	9,57E+05	0,00E+00
	74,027	1,6,7-trimetil-naftaleno	0,00E+00	3,66E+07	0,00E+00
	74,217	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	0,00E+00	1,76E+08	0,00E+00
	74,962	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	0,00E+00	2,02E+08	0,00E+00
	75,139	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	4,02E+07	3,05E+06	1,24E+06
	80,185	ácido benzenocarboxílico	0,00E+00	2,28E+07	1,91E+07
<b>Fenóis</b>	60,472	2-cloro-fenol	1,71E+07	3,76E+07	2,93E+07
	69,026	2-bromo-fenol	0,00E+00	2,14E+07	3,71E+07
	68,804	3-bromo-fenol	2,63E+07	0,00E+00	0,00E+00
	70,327	fenol	1,31E+08	3,20E+07	1,74E+08
	72,279	4-metil-fenol	7,95E+06	1,04E+07	3,89E+07
	72,704	4-cloro-5-metil-2-(1-metil etil)-fenol	0,00E+00	6,92E+07	0,00E+00
	72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	9,88E+06	1,69E+06	4,76E+07
	74,358	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	1,03E+07	3,33E+06	0,00E+00
	74,364	3-metil-4-isopropil fenol	0,00E+00	2,21E+06	0,00E+00
	75,132	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	4,84E+07	3,15E+06	5,19E+07
	76,567	<i>p</i> -tert-butil-fenol	3,76E+07	1,31E+07	8,36E+07
<b>Outros Compostos</b>	15,868	acetato de isoamilo	0,00E+00	1,46E+07	0,00E+00
	11,404	1-tia-2-azaciclopenta[a]antraceno-3,6,11-triona	5,70E+08	0,00E+00	0,00E+00
	18,640	<i>p</i> -mentano	0,00E+00	2,16E+07	0,00E+00
	26,910	1-metoxi-2-metil-propano	0,00E+00	3,14E+06	5,05E+07
	35,807	2,4-dimetil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno	0,00E+00	1,74E+06	0,00E+00
	41,383	benzaldeído	1,76E+07	1,70E+06	0,00E+00
	43,475	acetato mentilo	0,00E+00	4,49E+06	0,00E+00

45,005	cariofileno	0,00E+00	0,00E+00	4,05E+07
53,562	1,5,9,9-tetrametil-2-oxatriciclo[6.4.0.0(4,8)]dodecano	0,00E+00	0,00E+00	1,58E+07
61,835	isobutirato 1-[1-(hidroximetil)propil]butilo	0,00E+00	0,00E+00	7,12E+05
61,839	2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil pentanoato isobutilo	0,00E+00	0,00E+00	4,98E+05
61,852	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metilpropanoato	0,00E+00	2,89E+07	0,00E+00
68,517	ciclododecano	0,00E+00	0,00E+00	3,99E+05
70,530	4-metoxi-benzaldeído	0,00E+00	6,91E+07	0,00E+00
71,086	miristato de isopropilo	0,00E+00	1,93E+06	4,37E+06
71,602	2,4'-dicloro-4-metoxi difenil eter	0,00E+00	1,73E+06	0,00E+00
73,181	octadecanal	0,00E+00	1,38E+06	0,00E+00
73,469	2-fenoxi-etanol	0,00E+00	7,00E+05	0,00E+00
74,315	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-cresol	0,00E+00	0,00E+00	7,94E+07
76,747	4-metoxibenzoato (2-propan-2-il oxifenil)	1,37E+07	0,00E+00	0,00E+00
77,554	3-bromo-tieno[3,2-c]piridina	4,06E+07	0,00E+00	0,00E+00
82,879	bis(2-metilpropil) ester-1,2-benzenodicarboxílico	0,00E+00	2,72E+08	0,00E+00
82,892	ftalato isobutil nonilo	0,00E+00	1,82E+08	0,00E+00
83,049	ftalato isobutil undecilo	0,00E+00	5,84E+06	0,00E+00
83,059	ftalato didodecilo	0,00E+00	8,77E+05	0,00E+00
83,418	metano sulfonamida	0,00E+00	6,40E+05	0,00E+00

**Tabela B-** Médias Totais das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo controlo, do cancro da mama e do pulmão.

	Tr (min)	Composto	Controlo	Cancro da mama	Cancro do pulmão
			Média Total	Média Total	Média Total
<b>Ácidos Orgânicos</b>	37,608	ácido acético	6,91E+07	2,47E+07	5,84E+07
	42,949	ácido propanoico	1,21E+08	1,76E+06	8,52E+06
	44,695	ácido-2-metil-propanoico	0,00E+00	0,00E+00	1,54E+06
	45,248	ácido-4-metil-3-pentanoico	3,54E+07	0,00E+00	2,98E+07
	48,228	ácido butanoico	3,64E+07	8,04E+05	1,96E+06
	50,611	ácido-2-metil-hexanoico	0,00E+00	1,33E+06	1,92E+06
	50,617	ácido-2-metil-butanoico	0,00E+00	3,07E+06	7,76E+07
	57,932	ácido-4-metil-pentanoico	2,76E+07	1,29E+06	1,44E+06
	59,917	ácido pentanoico	1,73E+07	0,00E+00	0,00E+00
	60,097	ácido-propil-propanodioico	0,00E+00	8,55E+05	0,00E+00
	60,364	ácido hexanoico	1,87E+07	1,85E+06	1,33E+07
	67,964	ácido heptanoico	0,00E+00	1,15E+06	2,62E+07
	71,778	ácido octanoico	1,23E+07	1,00E+07	5,98E+06
	73,978	ácido nonanoico	0,00E+00	2,73E+06	0,00E+00
76,113	ácido decanoico	1,99E+08	4,15E+06	0,00E+00	
<b>Alcenos</b>	11,541	1,3-dimetil-1-ciclohexeno	0,00E+00	4,05E+07	0,00E+00
	18,552	2-careno	0,00E+00	2,95E+06	0,00E+00
	18,608	(+)-4-careno	0,00E+00	3,05E+06	0,00E+00
	19,563	3-etenil-1,2-dimetil-1,4-ciclohexadieno	0,00E+00	1,18E+08	0,00E+00
	23,026	1,3,5-tris(metileno)-cicloheptano	0,00E+00	1,39E+08	0,00E+00
	23,326	(+)-3-careno	1,42E+08	0,00E+00	0,00E+00
	40,328	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	9,75E+07	1,02E+06	6,67E+07
	43,306	(-)- $\alpha$ -cedreno	1,00E+08	7,49E+05	0,00E+00
	48,125	1-metil-3-(2-metil-1-propenil)-ciclopentano	2,41E+07	0,00E+00	0,00E+00

	48,879	$\alpha$ -longipineno	0,00E+00	3,91E+06	0,00E+00
	49,166	$\beta$ -himacaleno	0,00E+00	1,19E+06	0,00E+00
	49,503	1,3-cicloheptadieno	0,00E+00	6,34E+07	0,00E+00
	49,794	(-)-isoledeno	0,00E+00	2,27E+06	5,62E+05
	51,670	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	2,32E+07	1,18E+06	1,36E+06
	53,154	1-metil-1,4-ciclohexadieno	0,00E+00	1,78E+08	0,00E+00
	54,231	2,4,4,6,6,8,8-heptametil-2-noneno	2,14E+07	0,00E+00	0,00E+00
	56,142	4,5,9,10-dehidro-isolongifoleno	4,32E+07	0,00E+00	0,00E+00
	56,553	dehidro-aromadendreno	8,51E+07	1,92E+06	0,00E+00
	57,161	$\beta$ -panasinseno	0,00E+00	0,00E+00	2,96E+06
	57,171	neoisolongifoleno	0,00E+00	8,10E+05	0,00E+00
	57,184	epizonareno	0,00E+00	6,90E+05	0,00E+00
	58,126	(+/-)-1-metil-3-(1-metiletenil)-ciclohexeno	0,00E+00	1,42E+06	0,00E+00
	58,210	3,8- <i>p</i> -mentadieno	0,00E+00	1,64E+06	0,00E+00
	61,182	1-noneno	0,00E+00	3,83E+05	0,00E+00
	65,094	$\beta$ -patchouleno	0,00E+00	1,16E+06	0,00E+00
	73,155	eudesma-3,7(11)-diene	0,00E+00	2,79E+06	0,00E+00
	73,288	5-(1,1-dimetiletil)-2,3-dihidro-1,1-dimetil-1H-indeno	1,37E+07	0,00E+00	0,00E+00
<b>Alc3ois Superiores</b>	17,929	1-butanol	0,00E+00	0,00E+00	3,04E+08
	18,702	4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	1,76E+08	0,00E+00	0,00E+00
	21,572	3-metil-1-butanol	0,00E+00	8,57E+06	0,00E+00
	30,015	2-metil-2-octanol	0,00E+00	1,21E+06	0,00E+00
	35,902	3,7-dimetil-3-octanol	5,90E+07	8,16E+06	0,00E+00
	38,125	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-ciclohexano metanol	0,00E+00	2,27E+06	0,00E+00
	38,219	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	3,48E+08	6,22E+07	2,90E+07
	38,239	2-metil-6-metileno-2-octanol	0,00E+00	1,63E+06	0,00E+00
	39,465	2-etil-1-hexanol	3,08E+07	4,49E+06	1,71E+08
	43,382	1-octanol	3,69E+07	0,00E+00	0,00E+00
	44,378	1-metil-4-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	6,26E+07	0,00E+00	0,00E+00

	44,966	2,3-butanodiol	0,00E+00	1,13E+06	0,00E+00
	45,813	(S)-(+)-1,2-propanodiol	0,00E+00	0,00E+00	3,32E+05
	45,855	(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	2,46E+07	4,09E+06	0,00E+00
	45,895	4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	0,00E+00	0,00E+00	4,95E+07
	49,326	2,6-dimetil-5,7-octadien-2-ol	0,00E+00	9,20E+05	0,00E+00
	51,428	$\alpha$ , $\alpha$ -4-trimetil-3-ciclohexeno-1-metanol	0,00E+00	0,00E+00	4,44E+07
	52,531	trans-2-caren-4-ol	6,60E+07	0,00E+00	0,00E+00
	54,234	3-metil-3-ciclohexen-1-ol	2,16E+07	0,00E+00	0,00E+00
	55,200	2-butil-1-octanol	0,00E+00	7,53E+05	0,00E+00
	57,377	2-metil-1-decanol	0,00E+00	9,90E+05	0,00E+00
	58,694	4-butil-indan-5-ol	4,75E+07	9,87E+05	6,96E+05
	61,149	1-undecanol	0,00E+00	8,88E+05	0,00E+00
<b>Aldeídos</b>	21,850	(E)-2-hexenal	0,00E+00	1,25E+06	0,00E+00
	38,177	(+,-)-1,3,3-trimetil-ciclohex-1-ene-4-carboxaldeído	0,00E+00	7,63E+06	0,00E+00
	46,963	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	2,19E+07	1,12E+06	1,73E+06
	47,227	(1R)-(-)-mirtenal	0,00E+00	3,84E+07	0,00E+00
	47,407	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeído	0,00E+00	1,44E+06	8,12E+05
	52,013	2-metil-3-fenil-2-propenal	0,00E+00	1,67E+06	2,58E+07
	52,686	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	1,73E+07	2,25E+08	0,00E+00
	56,200	2-metil-3-fenil-propenal	1,24E+07	1,64E+07	0,00E+00
	56,233	2-metil-3-fenil-propenal	0,00E+00	0,00E+00	5,49E+05
	56,243	4-(1-metiletil)-benzaldeído	1,60E+07	1,23E+08	0,00E+00
	58,690	1-(1-formil etil)-4-(1-buten-3-il)-benzeno	1,03E+08	0,00E+00	0,00E+00
	64,019	lilial	0,00E+00	5,10E+05	0,00E+00

<b>Cetonas</b>	5,816	acetona	8,08E+09	0,00E+00	0,00E+00
	11,515	1-(2-furanil)-etanona	0,00E+00	4,40E+07	1,17E+07
	16,032	4-heptanona	9,14E+08	2,34E+08	1,05E+09
	19,490	2-heptanona	0,00E+00	1,58E+06	0,00E+00
	28,784	3-etil ciclopentanona	0,00E+00	0,00E+00	5,54E+07
	33,532	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	1,70E+07	4,67E+05	2,59E+06
	37,285	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	0,00E+00	1,22E+07	2,52E+06
	38,027	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	0,00E+00	5,78E+06	1,47E+07
	39,092	cis-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	0,00E+00	1,67E+06	0,00E+00
	40,468	1-(2-furanil)-etanona	2,70E+07	1,97E+06	4,29E+07
	41,269	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	0,00E+00	1,31E+07	1,75E+07
	41,436	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	7,09E+08	7,15E+08	5,40E+08
	41,468	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	8,77E+07	2,11E+07	2,28E+08
	43,652	6,6-dimetil-2-metileno-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona	0,00E+00	2,31E+07	0,00E+00
	45,404	2-ciclopentene-1,4-diona	0,00E+00	1,12E+06	4,33E+07
	46,512	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	3,94E+07	1,46E+08	0,00E+00
	46,728	dihidro-4-metil-2(3H)-furanona	0,00E+00	0,00E+00	4,38E+07
	46,728	dihidro-5,5-dimetil-2(3H)-furanona	0,00E+00	1,28E+06	0,00E+00
	46,960	tetrahidro-2H-piran-2-ona	0,00E+00	1,28E+06	0,00E+00
	47,839	butirolactona	0,00E+00	8,72E+05	0,00E+00
	49,013	acetofenona	0,00E+00	5,25E+05	1,48E+06
	50,137	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	3,00E+07	2,71E+06	2,68E+07
	50,349	2-metileno-5-(1-metil etil)-ciclohexanona	0,00E+00	1,18E+06	0,00E+00
	52,894	3-metil-6-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	2,35E+07	0,00E+00	0,00E+00
	52,899	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	9,34E+07	2,26E+06	0,00E+00
	53,465	3,4-dimetil-2,5-furandiona	0,00E+00	5,21E+08	0,00E+00
	53,540	carvona	8,30E+07	2,07E+07	3,20E+07
	55,027	2(5H)-furanona	0,00E+00	1,93E+05	0,00E+00

	55,877	1-(4-metil fenil)-etanona	0,00E+00	0,00E+00	1,64E+07
	55,880	1-(3-metil fenil)-etanona	2,37E+07	1,07E+07	0,00E+00
	56,086	1-(3,4-dimetil fenil)-etanona	0,00E+00	1,07E+06	0,00E+00
	56,874	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	3,35E+07	8,75E+05	3,74E+07
	57,316	tetrahidro-2H-piran-2-ona	0,00E+00	0,00E+00	2,67E+07
	58,181	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2-butanona	0,00E+00	1,36E+06	0,00E+00
	58,626	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	3,72E+07	2,47E+06	0,00E+00
	58,371	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	5,58E+07	2,36E+07	3,18E+07
	69,804	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	3,72E+07	1,52E+07	2,01E+07
	70,661	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	0,00E+00	2,31E+06	1,64E+06
	70,749	4-(2,3,4,6-tetrametil fenil)-3-buten-2-ona	0,00E+00	0,00E+00	5,56E+05
	72,782	2,3-dihidro-3,3,5,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	9,87E+07	1,13E+06	0,00E+00
	73,626	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	2,52E+07	7,91E+07	3,06E+07
	76,796	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	0,00E+00	1,93E+07	1,91E+06
<b>Compostos Furânicos</b>	5,582	furano	1,29E+09	1,31E+08	1,61E+09
	8,684	2,5-dimetil-furano	7,42E+08	9,51E+08	0,00E+00
	12,588	2,3,5-trimetil-furano	0,00E+00	2,17E+07	0,00E+00
	22,449	2-pentil-furano	6,64E+07	0,00E+00	0,00E+00
	23,066	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	7,49E+07	2,71E+06	2,26E+07
	32,502	2-metil-5-(metiltio)-furano	1,54E+08	1,08E+07	1,31E+08
	36,356	cis-linalol óxido	9,04E+07	2,27E+07	1,51E+08
	37,994	3-furaldeído	0,00E+00	1,00E+07	6,16E+07
	38,017	furfural	2,94E+08	4,53E+06	9,70E+05
	44,685	5-metil-2-furano carboxaldeído	7,78E+07	2,09E+06	4,78E+07
	46,473	tetrahidro-2,5-dimetil-furano	2,14E+07	0,00E+00	0,00E+00
	49,640	3-furano metanol	1,22E+07	0,00E+00	0,00E+00
	49,924	2-furano metanol	0,00E+00	1,62E+07	1,80E+07
	69,281	2,5-furano dicarboxaldeído	1,48E+08	8,10E+06	0,00E+00
	81,960	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	1,05E+08	3,69E+06	0,00E+00

<b>Compostos Sulfurados</b>	4,709	metanotiol	1,62E+09	2,35E+08	1,12E+08
	5,013	dissulfureto de carbono	1,19E+09	0,00E+00	1,82E+10
	13,463	dissulfureto de dimetilo	5,41E+09	1,05E+09	1,07E+10
	22,579	dissulfureto de metil propil	0,00E+00	0,00E+00	6,11E+05
	23,766	3,4-dimetil-tiofeno	0,00E+00	1,54E+08	1,72E+06
	24,005	2,4-dimetil-tiofeno	1,58E+08	0,00E+00	0,00E+00
	27,745	1,1'-tiobis-1-propeno	0,00E+00	0,00E+00	1,04E+08
	27,845	5-metil-2(5H)-tiofenona	5,29E+07	1,07E+06	5,20E+07
	27,930	2-metoxi-tiofeno	4,38E+07	5,19E+07	1,34E+08
	30,182	2-metoxi-5-metil-tiofeno	0,00E+00	5,59E+05	0,00E+00
	31,274	isotiocianato de alilo	4,60E+07	2,30E+07	3,87E+06
	32,100	trissulfureto de dimetilo	1,42E+08	4,17E+07	6,41E+07
	37,379	4-isotiocianato-1-buteno	6,43E+07	2,30E+06	0,00E+00
	40,603	6-metoxi-2-metil-benzotiazol	0,00E+00	2,07E+06	0,00E+00
	41,969	2-(metiltio)-tiofeno	3,12E+07	0,00E+00	0,00E+00
	44,244	dimetilsulfóxido	0,00E+00	0,00E+00	2,68E+05
	51,376	2-tiofeno carboxaldeído	0,00E+00	0,00E+00	2,81E+07
	51,398	2,5-dimetil-tiofeno	1,60E+07	0,00E+00	0,00E+00
	55,128	1-decanotiol	1,13E+07	0,00E+00	0,00E+00
	63,493	dimetil sulfona	0,00E+00	2,35E+07	9,76E+06
	69,046	S-metil metano tiosulfonato	0,00E+00	2,63E+06	4,48E+06
	69,082	1-isotiocianato-3-(metiltio)-propano	0,00E+00	2,25E+06	0,00E+00
	70,579	2,7-dimetil-benzo[b]tiofeno	0,00E+00	3,24E+07	0,00E+00
<b>Compostos Terpénicos</b>	19,738	limoneno	0,00E+00	1,24E+06	0,00E+00
	19,784	(R)-1-metil-5-(1-metil etenil)ciclohexeno	0,00E+00	1,98E+06	0,00E+00
	20,608	eucaliptol	0,00E+00	4,14E+06	4,22E+06
	22,965	$\gamma$ -terpineno	0,00E+00	1,58E+06	0,00E+00
	24,756	<i>p</i> -cimeno	4,19E+08	2,08E+08	0,00E+00
	25,116	<i>o</i> -cimeno	0,00E+00	0,00E+00	9,97E+07

	35,850	<i>p</i> -cimeneno	2,77E+08	1,07E+08	4,35E+07
	39,651	teaspirano	8,25E+07	1,56E+07	8,15E+07
	43,057	linalool	0,00E+00	8,77E+07	0,00E+00
	45,628	<i>p</i> -ment-3-eno	7,38E+07	0,00E+00	0,00E+00
	46,116	terpinen-4-ol	0,00E+00	2,81E+07	0,00E+00
	48,369	mentol	5,79E+07	2,89E+07	3,42E+07
	49,830	$\beta$ -cadineno	7,11E+07	0,00E+00	0,00E+00
	50,732	$\alpha$ -amorfeno	0,00E+00	6,29E+05	0,00E+00
	51,644	$\alpha$ -terpineol	3,94E+07	3,34E+07	0,00E+00
	64,068	$\alpha$ -calacoreno	6,32E+07	1,90E+06	0,00E+00
	72,596	<i>p</i> -cimen-7-ol	0,00E+00	4,62E+07	0,00E+00
	74,393	timol	0,00E+00	1,25E+06	0,00E+00
<b>Derivados Benzénicos</b>	25,380	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	4,09E+07	0,00E+00	0,00E+00
	29,139	1,2,3-trimetil-benzeno	0,00E+00	5,85E+05	0,00E+00
	33,159	tolueno	0,00E+00	3,92E+07	1,42E+06
	34,634	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	0,00E+00	1,11E+06	1,02E+06
	34,725	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	2,41E+07	1,06E+06	0,00E+00
	34,863	2-(2-butenil)-1,3,5-trimetil-benzeno	0,00E+00	5,42E+05	0,00E+00
	35,858	(2-metil-1-propenil)-benzeno	1,39E+08	0,00E+00	1,10E+08
	36,169	3,5-dimetil ciclobutabenzeno	0,00E+00	1,10E+08	0,00E+00
	36,219	<i>o</i> -isopropenil tolueno	0,00E+00	5,70E+06	0,00E+00
	36,130	1-etenil-3-etil-benzeno	1,28E+08	0,00E+00	0,00E+00
	36,236	1-etenil-4-etil-benzeno	0,00E+00	7,89E+06	0,00E+00
	36,125	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	1,25E+08	0,00E+00	0,00E+00
	36,154	<i>o</i> -isopropenil tolueno	0,00E+00	0,00E+00	9,70E+07
	36,170	2-butenil-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	1,92E+08
	36,402	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	0,00E+00	4,37E+06	5,95E+07
	38,824	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	3,96E+07	1,21E+06	2,42E+06
	38,903	1-metil-2-(1-metiletil) benzeno	0,00E+00	4,05E+05	0,00E+00

39,011	1-etil-2,4-dimetil-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	2,92E+06
42,826	1,2,3,4-tetrahidro-1,4,6-trimetil-naftaleno	1,76E+07	0,00E+00	0,00E+00
43,753	1-etenil-4-(2-metilpropil)-benzeno	0,00E+00	2,20E+06	0,00E+00
47,619	2,5-dimetil-1,4-benzenodiol	0,00E+00	1,84E+07	0,00E+00
48,612	2-metoksi-1,3,4-trimetil-benzeno	0,00E+00	2,75E+06	0,00E+00
52,000	4,7-dimetil-benzofurano	5,43E+07	3,28E+07	2,61E+07
54,007	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	9,68E+07	2,99E+07	6,70E+07
55,690	1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metil-benzeno	0,00E+00	2,24E+06	0,00E+00
56,083	1-etil-4-(1-metil etil)-benzeno	0,00E+00	2,97E+05	0,00E+00
56,384	1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	0,00E+00	0,00E+00	3,38E+07
56,485	1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-naftaleno	0,00E+00	1,85E+06	0,00E+00
56,636	1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-benzeno	8,94E+07	0,00E+00	0,00E+00
56,903	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	4,94E+07	1,99E+06	2,19E+06
58,217	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	6,30E+07	2,89E+05	0,00E+00
58,600	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	0,00E+00	1,88E+08	1,87E+06
58,695	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	3,96E+07	1,84E+06	0,00E+00
58,812	1,3,5-trimetil-2-(1,2-propadienil)-benzeno	0,00E+00	9,59E+05	0,00E+00
59,986	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-benzeno metanol	0,00E+00	3,47E+07	0,00E+00
62,915	1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	0,00E+00	0,00E+00	1,87E+07
64,009	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	6,04E+07	1,81E+06	1,96E+06
64,243	1-(1-metil etenil)-3-(1-metiletil)-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	2,97E+07
64,480	1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-naftaleno	0,00E+00	9,36E+05	0,00E+00
64,744	4-isopropil tolueno	0,00E+00	6,44E+05	0,00E+00
69,494	1,7-dimetil-naftaleno	0,00E+00	7,47E+06	0,00E+00
69,507	2,7-dimetil-naftaleno	0,00E+00	0,00E+00	8,75E+06
69,715	1,6-dimetil-naftaleno	1,46E+07	0,00E+00	0,00E+00
71,543	9-metil-S-octahidro fenantraceno	0,00E+00	1,82E+06	0,00E+00
73,638	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	0,00E+00	4,48E+07	0,00E+00
74,037	1,6,7-trimetil-naftaleno	3,99E+07	7,05E+06	0,00E+00

	74,223	2,4-dietil-1-metil-benzeno	0,00E+00	9,28E+06	7,06E+07
	74,227	3,5-dimetil-1-(fenil metil)-benzeno	0,00E+00	2,12E+06	0,00E+00
	74,231	1,1'-metilenebis[4-metil-benzeno]	0,00E+00	1,09E+07	0,00E+00
	74,295	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	0,00E+00	3,93E+07	0,00E+00
	74,331	1-metoxi-2-(1-metil-2-metil enociclopentil)-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	1,56E+06
	75,070	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	0,00E+00	9,66E+07	0,00E+00
	77,570	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	2,82E+08	0,00E+00	1,08E+08
	79,179	1-cloro-4-(2-fenil etenil)-benzeno	0,00E+00	1,56E+06	0,00E+00
	79,993	ácido benzenocarboxílico	7,12E+07	3,35E+06	4,39E+07
	80,266	1-isociano-4-metil-benzeno	0,00E+00	0,00E+00	5,85E+07
	80,314	1-isociano-2-metil-benzeno	3,90E+07	1,41E+06	0,00E+00
<b>Ésteres</b>	6,981	acetato de etilo	0,00E+00	7,46E+07	0,00E+00
	46,708	hexanoato de hexilo	1,47E+08	5,31E+06	0,00E+00
	49,921	benzoato de etilo	0,00E+00	1,89E+06	0,00E+00
	61,404	2-metil-propanoato 3-hidroxi-2,4,4-trimetilpentilo	0,00E+00	6,04E+05	0,00E+00
	61,427	2-metil propanoato de hexilo	0,00E+00	3,42E+05	0,00E+00
	61,704	anidrido butírico	0,00E+00	3,02E+06	0,00E+00
	61,842	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	4,96E+07	2,22E+07	0,00E+00
	64,427	acetato de 5-isopropil-2-metilfenetilo	0,00E+00	2,63E+06	0,00E+00
	68,237	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	2,28E+07	1,39E+06	0,00E+00
	82,922	ftalato diisobutilo	0,00E+00	1,98E+06	0,00E+00
	83,075	ftalato butil octilo	0,00E+00	2,00E+06	0,00E+00
	86,009	ftalato isobutil butilo	1,01E+08	0,00E+00	0,00E+00
<b>Fenóis</b>	47,586	2-metoxi-4-metil-fenol	0,00E+00	1,06E+08	6,66E+07
	60,572	2-cloro-fenol	4,28E+07	8,91E+06	3,35E+07
	61,008	2-metoxi-fenol	5,36E+07	5,36E+05	1,28E+07
	61,018	mequinol	0,00E+00	3,36E+05	1,68E+07
	68,850	2-bromo-fenol	1,27E+08	0,00E+00	9,12E+07
	68,984	4-bromo-fenol	0,00E+00	2,59E+07	0,00E+00

	70,347	fenol	9,02E+07	2,06E+07	8,16E+07
	72,292	4-metil-fenol	1,34E+08	2,40E+07	1,35E+08
	72,493	hidroxitolueno butilado	0,00E+00	0,00E+00	4,20E+07
	72,495	2,4,6-tris(1-metiletil)-fenol	0,00E+00	0,00E+00	2,82E+07
	72,844	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	0,00E+00	2,16E+06	2,77E+07
	72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	9,71E+07	2,12E+07	7,25E+07
	74,403	3-metil-4-isopropil fenol	0,00E+00	1,39E+06	0,00E+00
	74,988	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	0,00E+00	2,68E+07	1,41E+06
	75,142	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	3,09E+08	7,61E+06	1,16E+08
	76,580	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,91E+08	3,23E+07	9,98E+07
	76,966	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	1,97E+08	1,39E+06	0,00E+00
<b>Outros Compostos</b>	8,060	cloreto de metileno	1,25E+09	6,56E+07	0,00E+00
	11,114	triclorometano	0,00E+00	0,00E+00	1,73E+09
	12,591	3,4,5-trimetil pirazol	0,00E+00	4,97E+07	0,00E+00
	18,791	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	2,46E+08	4,51E+06	1,67E+08
	27,878	4-metil-2-tiazolamina	8,60E+07	0,00E+00	0,00E+00
	28,329	3-metil-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico anidrido	0,00E+00	0,00E+00	5,16E+06
	30,800	2-etil-1,3-dimetil ciclohexano	0,00E+00	1,26E+06	0,00E+00
	36,360	$\alpha$ -metil- $\alpha$ -[4-metil-3-pentenil] oxirano metanol	0,00E+00	4,45E+06	0,00E+00
	37,280	2,4-dimetil-tiazol	4,17E+07	0,00E+00	0,00E+00
	40,720	4-nitroso-ácido benzoico-etil ester	0,00E+00	1,26E+06	0,00E+00
	40,766	(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	0,00E+00	1,08E+06	0,00E+00
	42,138	decahidro-naftaleno	0,00E+00	1,76E+06	0,00E+00
	42,668	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	0,00E+00	1,62E+06	1,23E+08
	43,238	furoato de metanotiol	8,20E+07	0,00E+00	0,00E+00
	46,329	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	3,11E+07	7,42E+06	4,10E+07
	46,365	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	1,12E+07	1,69E+07	4,63E+07
	46,424	benzonitrilo	0,00E+00	6,08E+05	1,01E+06
	47,618	2-etil-3-metoxi pirazina	6,75E+07	0,00E+00	0,00E+00

51,393	2-tiofenocarboxaldeído	1,71E+07	0,00E+00	0,00E+00
53,900	1-(3,5-bis-trifluoro metil fenil)etanol	0,00E+00	0,00E+00	5,03E+07
54,563	1,1'-oxibis-octano	0,00E+00	4,88E+05	0,00E+00
54,772	4,5-dihidro-2-metil-1H-imidazol	1,97E+07	0,00E+00	0,00E+00
55,681	metoxi-fenil-oxima	0,00E+00	8,21E+06	5,93E+07
55,770	salicilato de metilo	5,63E+07	0,00E+00	0,00E+00
56,806	2-[2-piridil]-ciclohexanol	3,42E+07	0,00E+00	0,00E+00
57,644	8-bromo-neoisolongifoleno	0,00E+00	0,00E+00	3,32E+07
58,150	2-etil acridina	0,00E+00	0,00E+00	1,54E+07
60,048	ácido alantoico	0,00E+00	0,00E+00	1,73E+07
61,149	octil-ciclopropano	6,58E+07	6,90E+05	0,00E+00
61,770	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	0,00E+00	3,40E+06	3,60E+07
61,777	1-(1,1-dimetiletil)-2-metil-1,3-propanodiil ester-2-metil-ácido propanoico	0,00E+00	0,00E+00	5,86E+07
61,818	4,5,6,7-tetrametil-2H-isoindol	0,00E+00	0,00E+00	1,17E+08
61,848	2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil-isobutil pentanoato	0,00E+00	0,00E+00	2,47E+06
62,899	4-metil-quinolina-1-óxido	0,00E+00	0,00E+00	1,27E+07
64,828	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	0,00E+00	2,19E+07	4,08E+06
71,158	4-metoxi-quinolina	0,00E+00	0,00E+00	3,43E+07
71,370	triciclazol	3,24E+07	0,00E+00	0,00E+00
72,782	1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-fenil-piridina	0,00E+00	1,33E+06	0,00E+00
73,616	4,4,5,8-tetrametil-4H-1-benzopirano	0,00E+00	0,00E+00	1,54E+06
73,717	7-metoxi-quinolina	0,00E+00	1,74E+06	0,00E+00
73,723	1-metil-2(1H)-quinolinona	0,00E+00	2,08E+06	0,00E+00
73,727	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	0,00E+00	2,85E+06	1,21E+06
73,727	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	0,00E+00	0,00E+00	1,65E+06
74,501	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	0,00E+00	1,01E+08	2,63E+08
75,028	4-bromo-2-(metilamino)tropona	0,00E+00	1,19E+07	0,00E+00
75,036	2-bromobenzotiazol	0,00E+00	5,24E+06	0,00E+00
75,124	4-(1,1-dimetil-2-propiniloxi)-tolueno	1,65E+07	0,00E+00	0,00E+00

75,909	1-metil-4(1H)-quinolinona	4,71E+07	0,00E+00	0,00E+00
75,911	4-(4-metil fenil)-1H-1,2,3-triazol	1,43E+07	0,00E+00	0,00E+00
80,267	1-isociano-2-metil-benzene	0,00E+00	0,00E+00	5,68E+07
80,271	$\alpha$ -(idrossiimino)-benzenopropanoico	0,00E+00	0,00E+00	1,28E+08
80,473	indol	0,00E+00	1,15E+08	7,14E+07
82,870	ftalato diisobutilo	0,00E+00	0,00E+00	1,77E+07
82,916	ftalato isobutil octilo	0,00E+00	9,84E+07	0,00E+00
83,072	ftalato isobutil nonilo	0,00E+00	0,00E+00	2,54E+06
83,213	4-metil-benzonitrilo	2,36E+07	0,00E+00	0,00E+00
86,007	eicosano	2,36E+08	0,00E+00	0,00E+00
86,010	ftalato didodecilo	2,60E+07	0,00E+00	0,00E+00

**Tabela C-** Frequência de ocorrência dos metabolitos identificados nas amostras de saliva dos grupos controle e oncológicos.

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)		
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	
<b>Ácidos Orgânicos</b>	ácido acético	16	100	36	100	13	100
	ácido propanoico	16	100	36	100	13	100
	ácido-2-metil-propanoico	14	88	35	97	12	92
	ácido-4-hidroxi-butanoico	0	0	1	3	0	0
	ácido butanoico	15	94	34	94	13	100
	ácido-3-metil-butanoico	1	6	20	56	0	0
	ácido-3-metil-pentanoico	14	88	14	39	13	100
	ácido pentanoico	2	13	17	47	11	85
	(E)-2-ácido butenoico	1	6	3	8	0	0
	ácido isocrotónico	1	6	1	3	3	23
	ácido crotónico	0	0	4	11	1	8
	ácido-4-metil-pentanoico	11	69	32	89	11	85
	ácido-propil-propanodioico	3	19	2	6	0	0
	ácido hexanoico	1	6	16	44	13	100
	ácido heptanoico	0	0	1	3	0	0
	ácido-3,5,5-trimetil-hexanoico	0	0	3	8	0	0
	ácido-3,3-dimetil-heptanoico	0	0	1	3	0	0
	ácido octanoico	0	0	11	31	7	54
	ácido nonanoico	0	0	3	8	0	0
ácido decanoico	0	0	2	6	0	0	
<b>Alcanos</b>	2,2,4,4,6,8,8-heptametil-nonano	0	0	1	3	0	0
	carano	0	0	1	3	0	0
	eicosano	0	0	2	6	1	8
	etil-ciclopentano	0	0	1	3	0	0
	ciclodecano	0	0	2	6	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
<b>Alcenos</b>						
patchouleno	0	0	2	6	0	0
4-metil-1-(1-metiletil)-ciclohexeno	0	0	1	3	0	0
6-metil-1-octeno	0	0	1	3	0	0
(Z)-7-tetradeceno	0	0	1	3	0	0
1-tetradeceno	0	0	1	3	0	0
<b>Alcóis Superiores</b>						
1-propanol	4	25	3	8	0	0
2-metil-1-propanol	0	0	2	6	0	0
1-butanol	0	0	2	6	0	0
3-metil-1-butanol	0	0	1	3	0	0
1-hexanol	0	0	1	3	0	0
3-octanol	0	0	3	8	2	15
2-etil-1-hexanol	6	38	18	50	11	85
1-octanol	0	0	3	8	0	0
2,3-butanodiol	0	0	0	0	1	8
(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	1	6	2	6	2	15
2-metil-1-undecanol	0	0	1	3	0	0
fenil etil álcool	0	0	1	3	2	15
<b>Cetonas</b>						
1-cloro-2-propanona	0	0	0	0	1	8
3-hidroxi-2-butanona	0	0	20	56	6	46
5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	0	0	1	3	0	0
trans- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	2	13	0	0	0	0
<i>p</i> -mentan-3-ona	0	0	3	8	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
cânfora	0	0	1	3	0	0
5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	2	13	0	0	0	0
5-metil-2-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	0	0	3	8	0	0
D-carvona	1	6	0	0	0	0
6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptan-2-ona	0	0	0	0	1	8
1-(4-metil fenil)-etanona	0	0	0	0	1	8
α-isometil ionona	0	0	1	3	0	0
(E)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	0	0	0	0	1	8
2-etil-ciclohexanona	0	0	1	3	0	0
2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	0	0	1	3	0	0
1-(2,3,6-trimetilfenil)-3-buten-2-ona	0	0	4	11	0	0
<b>Compostos Azotados</b>						
2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	2	13	0	0	1	8
2-hidroxi-propanamida	1	6	0	0	0	0
5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	2	13	0	0	0	0
7-metil-7H-dibenzo[b,g]carbazol	5	31	0	0	5	38

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	6	38	3	8	2	15
5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	0	0	0	0	5	38
1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	0	0	10	28	1	8
3,5-dihidroxibenzamida	6	38	6	17	3	23
2,2-dimetil-propanamida	1	6	0	0	0	0
metil-hidrazina	3	19	0	0	0	0
N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	0	0	0	0	1	8
1-nitro-2-hidroxi-4-(p-clorofenoxi)-benzeno	0	0	1	3	0	0
5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona	0	0	2	6	1	8
benzonitrilo	7	44	9	25	0	0
5-metil-2-fenil-1H-indol	0	0	0	0	1	8
metoxi-fenil-oxima	0	0	24	67	5	38
propanamida	0	0	0	0	1	8
5-hidroxi-2,4-dioxo-1-imidazolidina carboxaldeído	0	0	0	0	1	8

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
8-amino-2-naftalenol	0	0	1	3	0	0
N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	0	0	1	3	0	0
1-metil-2(1H)-quinolinona	0	0	1	3	0	0
4-metoxi-quinolina	0	0	0	0	1	8
2-(2-aminoetoxi)-etanol	0	0	1	3	0	0
6-cloro-4-fenil-2-propilquinolina	0	0	3	8	0	0
2-dimetilaminometil-4-cloro-1-naftol	0	0	1	3	0	0
4-bromo-2-(metilamino)tropona	0	0	0	0	2	15
indol	1	6	1	3	0	0
1,5,6,7-tetrametilbiciclo[3.2.0]hept-6-en-3-ilidenoemcarbazona	1	6	0	0	0	0
<b>Compostos Sulfurados</b>						
4-alil-5-(1-naftilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	2	13	1	3	2	15
dissulfureto de dimetilo	1	6	0	0	0	0
4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	0	0	2	6	1	8
tiocianato de metilo	1	6	3	8	5	38
trissulfureto de dimetilo	1	6	0	0	0	0
dimetil sulfóxido	0	0	0	0	1	8
4-(metiltio)-butanonitrilo	0	0	0	0	2	15

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
pentil 2-pentil ester ácido sulfuroso	0	0	1	3	0	0
4-metoxi-ácido tiobenzoico S-fenil ester	0	0	1	3	0	0
2,5-dimetil-benzo[b]tiofeno	0	0	2	6	0	0
3-bromo-tieno [3,2-c]piridina	0	0	1	3	0	0
2-bromo benzotiazol	0	0	1	3	0	0
<b>Compostos Terpénicos</b>						
<i>p</i> -menth-3-eno	1	6	2	6	0	0
limoneno	0	0	4	11	0	0
D-limoneno	0	0	0	0	1	8
eucaliptol	1	6	2	6	0	0
<i>p</i> -cimeno	4	25	6	17	0	0
<i>p</i> -cimeneno	1	6	7	19	1	8
terpinen-4-ol	0	0	1	3	0	0
mentol	4	25	6	17	2	15
piperitona	0	0	1	3	0	0
<b>Derivados Benzénicos</b>						
1-metil-2-(1-metiletil)-benzeno	0	0	0	0	2	15
<i>o</i> -isopropenil tolueno	0	0	0	0	1	8
2-etenil-1,4-dimetil-benzeno	1	6	0	0	0	0
4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	0	0	2	6	0	0
(2-metil-1-propenil)-benzeno	1	6	1	3	0	0
2-butenil-benzeno	0	0	0	0	1	8
4,7-dimetil-benzofurano	0	0	1	3	1	8

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
naftaleno	0	0	1	3	0	0
estragol	1	6	0	0	0	0
anetol	2	13	0	0	3	23
2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	0	0	1	3	0	0
3,5-bis(1,1-dimetil etil)-1,2-benzenodiol	0	0	1	3	0	0
2,2-difenil-2H-1-benzopirano	0	0	1	3	0	0
hidroxitolueno butilado	0	0	0	0	1	8
1,5-dimetil-naftaleno	0	0	4	11	0	0
(+)-1-metilcolantreno	0	0	9	25	0	0
1,6,7-trimetil-naftaleno	0	0	2	6	0	0
4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	0	0	1	3	0	0
1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	0	0	4	11	0	0
5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	1	6	2	6	1	8
ácido benzenocarboxílico	0	0	34	94	8	62
<b>Fenóis</b>						
2-cloro-fenol	16	100	2	6	8	62
2-bromo-fenol	0	0	10	28	11	85
3-bromo-fenol	16	100	0	0	0	0
fenol	16	100	36	100	13	100
4-metil-fenol	6	38	11	31	11	85

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
4-cloro-5-metil-2-(1-metil etil)-fenol	0	0	1	3	0	0
2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	9	56	3	8	7	54
2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	1	6	2	6	0	0
3-metil-4-isopropil fenol	0	0	1	3	0	0
2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	1	6	6	17	8	62
<i>p</i> -tert-butil-fenol	16	100	35	97	12	92
<b>Outros Compostos</b>						
acetato de isoamilo	0	0	1	3	0	0
1-tia-2-azaciclopenta[a]antraceno-3,6,11-triona	1	6	0	0	0	0
<i>p</i> -mentano	0	0	1	3	0	0
1-metoxi-2-metil-propano	0	0	2	6	1	8
2,4-dimetil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno	1	6	1	3	0	0
benzaldeído	1	6	1	3	0	0
acetato mentilo	1	6	1	3	0	0
cariofileno	1	6	0	0	1	8
1,5,9,9-tetrametil-2-oxatriciclo[6.4.0.0(4,8)]dodecano	0	0	0	0	1	8
isobutirato 1-[1-(hidroximetil)propil]butilo	0	0	0	0	2	15

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=36)		Cancro do pulmão (n=13)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil pentanoato isobutilo	0	0	0	0	2	15
1-[2-(Isobutiriloxi)-1- metiletil]-2,2-dimetilpropil 2- metil-propanoato	0	0	2	6	0	0
ciclododecano	0	0	0	0	3	23
4-metoxi-benzaldeído	0	0	1	3	0	0
miristato de isopropilo	0	0	4	11	1	8
2,4'-dicloro-4-metoxi difenil eter	0	0	1	3	0	0
octadecanal	0	0	1	3	0	0
2-fenoxi-etanol	0	0	1	3	0	0
$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-cresol	0	0	0	0	6	46
4-metoxibenzoato (2-propan- 2-il oxifenil)	1	6	0	0	0	0
3-bromo-tieno[3,2-c]piridina	1	6	0	0	0	0
bis(2-metilpropil) ester-1,2- benzenodicarboxílico	0	0	1	3	0	0
ftalato isobutil nonilo	0	0	3	8	0	0
ftalato isobutil undecilo	0	0	2	6	0	0
ftalato didodecilo	0	0	1	3	0	0
metano sulfonamida	0	0	2	6	0	0

**Tabela D-** Frequência de ocorrência dos metabolitos identificados nas amostras de urina dos grupos controlo e oncológicos.

	Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
		Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
<b>Ácidos Orgânicos</b>	ácido acético	13	81	26	87	16	100
	ácido propanoico	1	6	3	10	1	6
	ácido-2-metil-propanoico	0	0	0	0	1	6
	ácido-4-metil-3-pentanoico	2	13	0	0	2	13
	ácido butanoico	3	19	4	13	1	6
	ácido-2-metil-hexanoico	0	0	1	3	1	6
	ácido-2-metil-butanoico	0	0	7	23	11	69
	ácido-4-metil-pentanoico	1	6	2	7	1	6
	ácido pentanoico	1	6	0	0	0	0
	ácido-propil-propanodioico	0	0	1	3	0	0
	ácido hexanoico	1	6	11	37	5	31
	ácido heptanoico	0	0	1	3	1	6
	ácido octanoico	3	19	11	37	3	19
	ácido nonanoico	0	0	1	3	0	0
ácido decanoico	4	25	2	7	0	0	
<b>Alcenos</b>	1,3-dimetil-1-ciclohexeno	0	0	1	3	0	0
	2-careno	0	0	4	13	0	0
	(+)-4-careno	0	0	1	3	0	0
	3-etenil-1,2-dimetil-1,4-ciclohexadieno	0	0	1	3	0	0
	1,3,5-tris(metileno)-cicloheptano	0	0	1	3	0	0
	(+)-3-careno	1	6	0	0	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	3	19	2	7	1	6
(-)- $\alpha$ -cedreno	3	19	1	3	0	0
1-metil-3-(2-metil-1-propenil)-ciclopentano	1	6	0	0	0	0
$\alpha$ -longipineno	0	0	1	3	0	0
$\beta$ -himacaleno	0	0	1	3	0	0
1,3-cicloheptadieno	0	0	1	3	0	0
(-)-isoledeno	0	0	2	7	1	6
1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	2	13	1	3	1	6
1-metil-1,4-ciclohexadieno	0	0	1	3	0	0
2,4,4,6,6,8,8-heptametil-2-noneno	1	6	0	0	0	0
4,5,9,10-dehidro-isolongifoleno	1	6	0	0	0	0
dehidro-aromadendreno	1	6	1	3	0	0
$\beta$ -panasinseno	0	0	0	0	1	6
neoisolongifoleno	0	0	2	7	0	0
epizonareno	0	0	2	7	0	0
(+/-)-1-metil-3-(1-metiletenil)-ciclohexeno	0	0	2	7	0	0
3,8- <i>p</i> -mentadieno	0	0	1	3	0	0
1-noneno	0	0	3	10	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
$\beta$ -patchouleno	0	0	1	3	0	0
eudesma-3,7(11)-dieno	0	0	1	3	0	0
5-(1,1-dimetiletil)-2,3-dihidro-1,1-dimetil-1H-indeno	1	6	0	0	0	0
<b>Alcóis Superiores</b>						
1-butanol	0	0	0	0	1	6
4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	2	13	0	0	0	0
3-metil-1-butanol	0	0	1	3	0	0
2-metil-2-octanol	0	0	2	7	0	0
3,7-dimetil-3-octanol	1	6	1	3	0	0
$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-ciclohexano metanol	0	0	1	3	0	0
2,6-dimetil-7-octen-2-ol	8	50	10	33	3	19
2-metil-6-metileno-2-octanol	0	0	1	3	0	0
2-etil-1-hexanol	4	25	18	60	12	75
1-octanol	2	13	0	0	0	0
1-metil-4-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	3	19	0	0	0	0
2,3-butanodiol	0	0	1	3	0	0
(S)-(+)-1,2-propanodiol	0	0	0	0	1	6
(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	3	19	5	17	0	0
4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	0	0	0	0	1	6

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2,6-dimetil-5,7-octadien-2-ol	0	0	1	3	0	0
$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-3-ciclohexeno-1-metanol	0	0	0	0	3	19
trans-2-carene-4-ol	1	6	0	0	0	0
3-metil-3-ciclohexen-1-ol	1	6	0	0	0	0
2-butil-1-octanol	0	0	1	3	0	0
2-metil-1-decanol	0	0	1	3	0	0
4-butil-indan-5-ol	2	13	1	3	1	6
1-undecanol	0	0	1	3	0	0
<b>Aldeídos</b>						
(E)-2-hexenal	0	0	1	3	0	0
(+,-)-1,3,3-trimetil-ciclohex-1-ene-4-carboxaldeído	0	0	1	3	0	0
2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	1	6	3	10	2	13
(1R)-(-)-mirtenal	0	0	1	3	0	0
6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeído	0	0	3	10	1	6
2-metil-3-fenil-2-propenal	0	0	3	10	1	6
4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	1	6	4	13	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2-metil-3-fenil-propanal	3	19	10	33	0	0
2-metil-3-fenil-propenal	0	0	0	0	2	13
4-(1-metiletil)-benzaldeído	2	13	3	10	0	0
1-(1-formil etil)-4-(1-buten-3-il)-benzeno	1	6	0	0	0	0
lilial	0	0	2	7	0	0
<b>Cetonas</b>						
acetona	1	6	0	0	0	0
1-(2-furanil)-etanona	0	0	1	3	1	6
4-heptanona	14	88	30	100	9	56
2-heptanona	0	0	2	7	0	0
3-etil ciclopentanona	0	0	0	0	1	6
3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	1	6	2	7	1	6
5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	0	0	5	17	1	6
1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	0	0	1	3	1	6
cis-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	0	0	1	3	0	0
1-(2-furanil)-etanona	1	6	1	3	2	13
1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	0	0	9	30	2	13

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	12	75	12	40	11	69
4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen- 1-il)-3-buten-2-ona	4	25	17	57	6	38
6,6-dimetil-2-metileno- biciclo[2.2.1]heptan-3-ona	0	0	1	3	0	0
2-ciclopentene-1,4-diona	0	0	1	3	1	6
dihidro-5-metil-2(3H)- furanona	2	13	2	7	0	0
dihidro-4-metil-2(3H)- furanona	0	0	0	0	3	19
dihidro-5,5-dimetil-2(3H)- furanona	0	0	1	3	0	0
tetrahidro-2H-piran-2-ona	0	0	1	3	0	0
butirolactona	0	0	1	3	0	0
acetofenona	0	0	3	10	1	6
5-etenil dihidro-5-metil- 2(3H)-furanona	13	81	18	60	11	69
2-metileno-5-(1-metil etil)- ciclohexanona	0	0	1	3	0	0
3-metil-6-(1-metiletil)-2- ciclohexen-1-ona	1	6	0	0	0	0
2-isopropil-5-metil-3- ciclohexen-1-ona	1	6	4	13	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
3,4-dimetil-2,5-furandiona	0	0	1	3	0	0
carvona	11	69	14	47	2	13
2(5H)-furanona	0	0	1	3	0	0
1-(4-metil fenil)-etanona	0	0	0	0	2	13
1-(3-metil fenil)-etanona	7	44	10	33	0	0
1-(3,4-dimetil fenil)-etanona	0	0	1	3	0	0
tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	2	13	2	7	2	13
tetrahidro-2H-piran-2-ona	0	0	0	0	1	6
4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2-butanona	0	0	2	7	0	0
1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	3	19	1	3	0	0
1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	13	81	26	87	12	75
4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	14	88	28	93	12	75
1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	0	0	1	3	1	6
4-(2,3,4,6-tetrametil fenil)-3-buten-2-ona	0	0	0	0	1	6

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2,3-dihidro-3,3,5,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	1	6	3	10	0	0
2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	4	25	8	27	1	6
1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	0	0	10	33	1	6
<b>Compostos Furânicos</b>						
furano	16	100	26	87	15	94
2,5-dimetil-furano	1	6	7	23	0	0
2,3,5-trimetil-furano	0	0	1	3	0	0
2-pentil-furano	1	6	0	0	0	0
tetrahydro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	5	31	9	30	4	25
2-metil-5-(metiltio)-furano	15	94	15	50	10	63
cis-linalol óxido	3	19	9	30	9	56
3-furaldeído	0	0	2	7	1	6
furfural	1	6	2	7	2	13
5-metil-2-furano carboxaldeído	1	6	3	10	1	6
tetrahydro-2,5-dimetil-furano	2	13	0	0	0	0
3-furano metanol	2	13	0	0	0	0
2-furano metanol	0	0	13	43	14	88
2,5-furano dicarboxaldeído	1	6	4	13	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	1	6	2	7	0	0
<b>Compostos Sulfurados</b>						
metanotiol	3	19	18	60	1	6
dissulfureto de carbono	2	13	0	0	1	6
dissulfureto de dimetilo	16	100	30	100	16	100
dissulfureto de metil propil	0	0	0	0	1	6
3,4-dimetil-tiofeno	0	0	3	10	2	13
2,4-dimetil-tiofeno	1	6	0	0	0	0
1,1'-tiobis-1-propeno	0	0	0	0	1	6
5-metil-2(5H)-tiofenona	1	6	1	3	1	6
2-metoxi-tiofeno	2	13	20	67	4	25
2-metoxi-5-metil-tiofeno	0	0	4	13	0	0
isotiocianato de alilo	2	13	8	27	1	6
trissulfureto de dimetilo	16	100	30	100	15	94
4-isotiocianato-1-buteno	1	6	1	3	0	0
6-metoxi-2-metil-benzotiazol	0	0	1	3	0	0
2-(metiltio)-tiofeno	3	19	0	0	0	0
dimetilsulfóxido	0	0	0	0	1	6
2-tiofeno carboxaldeído	0	0	0	0	2	13
2,5-dimetil-tiofeno	1	6	0	0	0	0
1-decanotiol	1	6	0	0	0	0
dimetil sulfona	0	0	3	10	5	31

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
S-metil metano tiosulfonato	0	0	7	23	2	13
1-isotiocianato-3-(metiltio)-propano	0	0	1	3	0	0
2,7-dimetil-benzo[b]tiofeno	0	0	9	30	0	0
<b>Compostos Terpénicos</b>						
limoneno	0	0	1	3	0	0
(R)-1-metil-5-(1-metil etenil)ciclohexeno	0	0	1	3	0	0
eucaliptol	0	0	1	3	1	6
γ-terpineno	0	0	1	3	0	0
p-cimeno	16	100	30	100	0	0
o-cimeno	0	0	0	0	15	94
p-cimeneno	13	81	29	97	10	63
teaspirano	15	94	22	73	8	50
linalool	0	0	5	17	0	0
p-ment-3-eno	2	13	0	0	0	0
terpinen-4-ol	0	0	8	27	0	0
mentol	11	69	23	77	6	38
β-cadineno	1	6	0	0	0	0
α-amorfeno	0	0	1	3	0	0
α-terpineol	6	38	15	50	0	0
α-calacoreno	1	6	3	10	0	0
p-cimen-7-ol	0	0	3	10	0	0
timol	0	0	1	3	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
<b>Derivados Benzénicos</b>						
1,2,3,4-tetrametil-benzeno	1	6	0	0	0	0
1,2,3-trimetil-benzeno	0	0	5	17	0	0
tolueno	0	0	7	23	1	6
1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	0	0	7	23	2	13
2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	2	13	1	3	0	0
2-(2-butenil)-1,3,5-trimetil-benzeno	0	0	1	3	0	0
(2-metil-1-propenil)-benzeno	5	31	0	0	2	13
3,5-dimetil ciclobutabenzeno	0	0	1	3	0	0
<i>o</i> -isopropenil tolueno	0	0	1	3	0	0
1-etenil-3-etil-benzeno	1	6	0	0	0	0
1-etenil-4-etil-benzeno	0	0	3	10	0	0
4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	1	6	0	0	0	0
<i>o</i> -isopropenil tolueno	0	0	0	0	2	13
2-butenil-benzeno	0	0	0	0	1	6
2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	0	0	1	3	2	13
1,2,3,4-tetrametil-benzeno	2	13	4	13	1	6
1-metil-2-(1-metiletil)benzeno	0	0	1	3	0	0
1-etil-2,4-dimetil-benzeno	0	0	0	0	1	6

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
1,2,3,4-tetrahidro-1,4,6-trimetil-naftaleno	3	19	0	0	0	0
1-etenil-4-(2-metilpropil)-benzeno	0	0	3	10	0	0
2,5-dimetil-1,4-benzenodiol	0	0	1	3	0	0
2-metoxi-1,3,4-trimetil-benzeno	0	0	2	7	0	0
4,7-dimetil-benzofurano	13	81	26	87	9	56
1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	16	100	29	97	14	88
1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metil-benzeno	0	0	3	10	0	0
1-etil-4-(1-metil etil)-benzeno	0	0	1	3	0	0
1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	0	0	0	0	1	6
1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-naftaleno	0	0	1	3	0	0
1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-benzeno	1	6	0	0	0	0
1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	3	19	4	13	1	6
1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	1	6	1	3	0	0
2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	0	0	1	3	1	6

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	1	6	1	3	0	0
1,3,5-trimetil-2-(1,2-propadienil)-benzeno	0	0	1	3	0	0
$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-benzeno metanol	0	0	1	3	0	0
1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	0	0	0	0	1	6
1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	1	6	2	7	2	13
1-(1-metil etenil)-3-(1-metiletil)-benzeno	0	0	0	0	1	6
1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-naftaleno	0	0	2	7	0	0
4-isopropil tolueno	0	0	1	3	0	0
1,7-dimetil-naftaleno	0	0	23	77	0	0
2,7-dimetil-naftaleno	0	0	0	0	6	38
1,6-dimetil-naftaleno	6	38	0	0	0	0
9-metil-5-octahidro fenantraceno	0	0	1	3	0	0
1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	0	0	9	30	0	0
1,6,7-trimetil-naftaleno	8	50	9	30	0	0
2,4-dietil-1-metil-benzeno	0	0	1	3	1	6
3,5-dimetil-1-(fenil metil)-benzeno	0	0	1	3	0	0
1,1'-metilenebis[4-metil-benzeno]	0	0	4	13	0	0
4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	0	0	7	23	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
1-metoxi-2-(1-metil-2-metil enociclopentil)-benzeno	0	0	0	0	1	6
1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	0	0	15	50	0	0
5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	6	38	0	0	3	19
1-cloro-4-(2-fenil etenil)-benzeno	0	0	1	3	0	0
ácido benzenocarboxílico	3	19	12	40	9	56
1-isociano-4-metil-benzeno	0	0	0	0	2	13
1-isociano-2-metil-benzeno	1	6	2	7	0	0
<b>Ésteres</b>						
acetato de etilo	0	0	1	3	0	0
hexanoato de hexilo	2	13	5	17	0	0
benzoato de etilo	0	0	3	10	0	0
2-metil-propanoato 3-hidroxi-2,4,4-trimetilpentilo	0	0	1	3	0	0
2-metil propanoato de hexilo	0	0	1	3	0	0
anidrido butírico	0	0	1	3	0	0
1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	6	38	23	77	0	0
acetato de 5-isopropil-2-metilfenetilo	0	0	1	3	0	0
(3,5-dimetil fenil) pentanoato	1	6	1	3	0	0
ftalato diisobutilo	0	0	3	10	0	0
ftalato butil octilo	0	0	5	17	0	0
ftalato isobutil butilo	10	63	0	0	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)		
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	
<b>Fenóis</b>	2-metoxi-4-metil-fenol	0	0	1	3	1	6
	2-cloro-fenol	16	100	17	57	12	75
	2-metoxi-fenol	1	6	10	33	7	44
	mequinol	0	0	1	3	1	6
	2-bromo-fenol	16	100	0	0	14	88
	4-bromo-fenol	0	0	22	73	0	0
	fenol	16	100	30	100	16	100
	4-metil-fenol	16	100	29	97	14	88
	hidroxitolueno butilado	0	0	0	0	3	19
	2,4,6-tris(1-metiletil)-fenol	0	0	0	0	1	6
	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	0	0	1	3	2	13
	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	16	100	28	93	13	81
	3-metil-4-isopropil fenol	0	0	1	3	0	0
	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	0	0	8	27	1	6
	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	10	63	15	50	12	75
	<i>p</i> -tert-butil-fenol	16	100	29	97	16	100
2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	15	94	2	7	0	0	
<b>Outros Compostos</b>	cloreto de metileno	15	94	2	7	0	0
	triclorometano	0	0	0	0	1	6
	3,4,5-trimetil pirazol	0	0	1	3	0	0
	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	1	6	1	3	1	6
	4-metil-2-tiazolamina	1	6	0	0	0	0
	3-metil-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico anidrido	0	0	0	0	1	6

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2-etil-1,3-dimetil ciclohexano	0	0	1	3	0	0
$\alpha$ -metil- $\alpha$ -[4-metil-3-pentenil] oxirano metanol	0	0	1	3	0	0
2,4-dimetil-tiazol	1	6	0	0	0	0
4-nitroso-ácido benzoico-etil ester	0	0	2	7	0	0
(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	0	0	2	7	0	0
decahidro-naftaleno	0	0	1	3	0	0
N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	0	0	4	13	1	6
furoato de metanotiol	1	6	0	0	0	0
trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	1	6	13	43	5	31
1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	1	6	1	3	1	6
benzonitrilo	0	0	2	7	2	13
2-etil-3-metoxi pirazina	1	6	0	0	0	0
2-tiofenocarboxaldeído	1	6	0	0	0	0
1-(3,5-bis-trifluoro metil fenil)etanol	0	0	0	0	2	13
1,1'-oxibis-octano	0	0	1	3	0	0
4,5-dihidro-2-metil-1H-imidazol	1	6	0	0	0	0
metoxi-fenil-oxima	0	0	7	23	5	31
salicilato de metilo	2	13	0	0	0	0
2-[2-piridil]-ciclohexanol	1	6	0	0	0	0
8-bromo-neoisolongifoleno	0	0	0	0	1	6

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2-etil acridina	0	0	0	0	1	6
ácido alantoico	0	0	0	0	1	6
octil-ciclopropano	1	6	1	3	0	0
2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	0	0	3	10	2	13
1-(1,1-dimetiletil)-2-metil-1,3-propanodiol ester-2-metil-ácido propanoico	0	0	0	0	5	31
4,5,6,7-tetrametil-2H-isoindol	0	0	0	0	1	6
2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil-isobutil pentanoato	0	0	0	0	2	13
4-metil-quinolina-1-óxido	0	0	0	0	1	6
2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	0	0	1	3	1	6
4-metoxi-quinolina	0	0	0	0	2	13
triciclazol	9	56	0	0	0	0
1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-fenil-piridina	0	0	2	7	0	0
4,4,5,8-tetrametil-4H-1-benzopirano	0	0	0	0	1	6
7-metoxi-quinolina	0	0	2	7	0	0
1-metil-2(1H)-quinolinona	0	0	2	7	0	0
2-metil-1(2H)-isoquinolinona	0	0	5	17	1	6
N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	0	0	0	0	1	6
$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	0	0	3	10	6	38
4-bromo-2-(metilamino)tropona	0	0	1	3	0	0

Composto	Controlo (n=16)		Cancro da mama (n=30)		Cancro do pulmão (n=16)	
	Contagem	Freq. Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência	Contagem	Freq.Ocorrência
2-bromobenzotiazol	0	0	2	7	0	0
4-(1,1-dimetil-2-propiniloxi)-tolueno	1	6	0	0	0	0
1-metil-4(1H)-quinolinona	1	6	0	0	0	0
4-(4-metil fenil)-1H-1,2,3-triazol	1	6	0	0	0	0
1-isociano-2-metil-benzeno	0	0	0	0	1	6
α-(hidroxiimino)-benzenopropanoico	0	0	0	0	1	6
indol	0	0	5	17	2	13
ftalato diisobutilo	0	0	0	0	1	6
ftalato isobutil octilo	0	0	13	43	0	0
ftalato isobutil nonilo	0	0	0	0	1	6
4-metil-benzonitrilo	1	6	0	0	0	0
eicosano	1	6	0	0	0	0
ftalato didodecilo	1	6	0	0	0	0

**Tabela E-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo controle.

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
37,056	ácido acético	3,50E+09	1,63E+09	4,51E+09	7,25E+08	7,30E+08	1,80E+09	1,13E+09	1,10E+09
42,139	ácido propanoico	1,37E+09	8,71E+08	2,68E+09	2,17E+08	3,91E+08	1,03E+09	6,58E+08	4,36E+08
44,293	ácido-2-metil-propanoico	8,60E+07	8,77E+07	2,04E+08	-	4,57E+07	7,34E+07	4,36E+07	9,21E+07
47,859	ácido butanoico	9,26E+08	4,75E+08	1,78E+09	1,02E+08	-	1,56E+08	1,02E+08	5,43E+07
50,157	ácido-3-metil-pentanoico	2,29E+08	1,66E+08	-	4,98E+07	5,32E+07	1,32E+08	1,48E+08	1,54E+08
50,173	ácido-3-metil-butanoico	-	-	5,02E+08	-	-	-	-	-
54,000	ácido hexanoico	-	-	1,46E+07	-	-	-	-	-
54,017	ácido pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
56,017	(E)-2-ácido butenoico	-	-	1,56E+07	-	-	-	-	-
56,020	ácido isocrotônico	-	-	-	-	-	-	-	-
57,609	ácido-4-metil-pentanoico	5,34E+07	5,42E+07	2,43E+07	-	-	-	-	5,51E+07
59,949	ácido-propil-propanodioico	1,55E+07	1,20E+07	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcôois Superiores</b>								
11,796	1-propanol	-	-	-	-	-	-	1,20E+08	-
39,236	2-etil-1-hexanol	2,94E+07	4,07E+07	3,65E+07	-	9,35E+07	6,01E+08	-	-
45,610	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Cetonas</b>								
39,007	trans- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,893	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,347	D-carvona	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Azotados</b>								
8,056	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-
8,239	2-hidroxi-propanamida	-	-	-	-	-	-	6,99E+07	-
11,092	5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	-	3,47E+08	-	4,77E+08	-	-	-	-
11,093	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	2,81E+09	1,48E+08	3,47E+08	1,65E+08	-	1,45E+08	-	-
12,368	7-metil-7H-dibenzo[b,g]carbazol	6,89E+08	3,45E+08	5,59E+08	-	-	5,51E+08	-	-
26,426	3,5-dihidroxibenzamida	5,03E+07	3,98E+07	3,24E+07	9,80E+07	1,66E+08	5,87E+07	-	-
30,953	2,2-dimetil-propanamida	-	-	-	-	-	-	-	-
41,001	metil-hidrazina	6,43E+07	4,64E+07	5,97E+07	-	-	-	-	-
46,094	benzonitrilo	1,86E+07	1,63E+07	1,98E+07	9,36E+06	1,62E+07	1,24E+07	-	-
82,532	1,5,6,7-tetrametil biciclo[3.2.0]hept-6-en-3-ilidenoemcarbazida	-	-	-	-	-	-	-	1,43E+07
83,225	indol	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Sulfurados</b>	<b>CTL1</b>	<b>CTL2</b>	<b>CTL3</b>	<b>CTL4</b>	<b>CTL5</b>	<b>CTL6</b>	<b>CTL7</b>	<b>CTL8</b>
13,362	4-alil-5-(1-naftil metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	2,58E+08	6,39E+08	-	-	-	-	-
13,613	dissulfureto de dimetilo	-	-	-	-	-	-	-	-
25,446	tiocianato de metilo	-	-	-	-	-	-	-	-
32,153	trissulfureto de dimetilo	-	-	-	-	-	-	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Terpénicos</b>								
13,107	<i>p</i> -menth-3-eno	-	-	-	-	-	-	-	-
20,801	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-
25,531	<i>p</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-
48,055	mentol	-	-	-	-	-	9,55E+07	-	-
36,203	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-	-	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Derivados Benzénicos</b>								
35,905	2-etenil-1,4-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,118	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
54,791	estragol	-	-	-	-	-	-	-	-
58,648	anetol	-	-	-	-	-	-	-	-
77,571	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	4,02E+07	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Fenóis</b>								
60,584	2-cloro-fenol	2,96E+07	1,98E+07	3,60E+07	2,52E+07	1,74E+07	2,22E+07	7,78E+06	7,84E+06
68,804	3-bromo-fenol	5,85E+07	3,93E+07	5,95E+07	4,41E+07	3,44E+07	3,45E+07	9,51E+06	1,12E+07
70,167	fenol	4,12E+08	1,34E+08	1,51E+08	8,63E+07	8,89E+07	5,65E+07	1,77E+08	9,21E+07
73,887	4-metil-fenol	-	-	1,16E+07	-	-	-	-	-
74,701	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	1,73E+07	2,01E+07	1,81E+07	-	-
76,414	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,38E+08	8,39E+07	8,65E+07	5,51E+07	3,50E+07	3,71E+07	2,45E+07	2,25E+07
76,757	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
77,567	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	4,84E+07	-	-	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Outros Compostos</b>								
11,404	1-tia-2-azaciclopenta[a]antraceno-3,6,11-triona	-	-	-	-	5,70E+08	-	-	-
41,285	benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
76,747	4-metoxibenzoato (2-propan-2-il oxifenil)	-	-	-	-	-	-	-	-
77,554	3-bromo-tieno[3,2- <i>c</i> ]piridina	-	-	-	-	4,06E+07	-	-	-

**Tabela E-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo controlo (continuação).

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ácidos Orgânicos</b>	<b>CTL9</b>	<b>CTL10</b>	<b>CTL11</b>	<b>CTL12</b>	<b>CTL13</b>	<b>CTL14</b>	<b>CTL15</b>	<b>CTL16</b>
37,056	ácido acético	2,35E+09	2,70E+09	4,33E+08	1,74E+09	1,55E+09	1,88E+09	3,14E+08	1,70E+09
42,139	ácido propanoico	1,27E+09	2,64E+09	1,65E+08	2,96E+09	8,00E+08	1,59E+09	1,77E+08	1,28E+09
44,293	ácido-2-metil-propanoico	1,27E+08	9,96E+08	4,95E+07	1,14E+09	2,47E+08	2,23E+08	-	2,77E+08
47,859	ácido butanoico	2,91E+08	2,23E+09	8,69E+07	1,65E+09	1,80E+08	3,11E+08	4,22E+07	6,05E+08
50,157	ácido-3-metil-pentanoico	2,71E+08	1,87E+09	9,81E+07	2,22E+09	4,72E+08	4,78E+08	-	3,61E+08
50,173	ácido-3-metil-butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
54,000	ácido hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
54,017	ácido pentanoico	-	2,75E+07	-	3,81E+07	-	-	-	-
56,017	(E)-2-ácido butenoico	-	-	-	-	-	-	-	-
56,020	ácido isocrotónico	-	1,39E+07	-	-	-	-	-	-
57,609	ácido-4-metil-pentanoico	1,23E+08	7,48E+08	5,96E+07	1,15E+09	1,70E+08	1,38E+08	-	3,87E+08
59,949	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-	1,27E+07	-	-
<b>T.R.(min) Alcóois Superiores</b>									
11,796	1-propanol	2,05E+08	3,36E+08	-	-	-	-	-	1,39E+08
39,236	2-etil-1-hexanol	-	-	-	-	-	-	-	1,00E+08
45,610	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	3,54E+07	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Cetonas</b>									
39,007	trans- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	7,32E+07	-	3,45E+06	-	-
41,893	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	2,38E+07	-	2,20E+07	-	-
53,347	D-carvona	-	-	-	1,77E+07	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Compostos Azotados</b>									
8,056	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	2,56E+08	-	-	-	-	-	-	8,18E+07
8,239	2-hidroxi-propanamida	-	-	-	-	-	-	-	-
11,092	5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	-	-	-	-	-	-	-	-
11,093	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	1,52E+08	-	-	-
12,368	7-metil-7H-dibenzo[b,g]carbazol	-	-	-	1,70E+09	-	-	-	-
26,426	3,5-dihidroxibenzamida	-	-	-	-	-	-	-	-
30,953	2,2-dimetil-propanamida	-	1,56E+07	-	-	-	-	-	-
41,001	metil-hidrazina	-	-	-	-	-	-	-	-
46,094	benzonitrilo	-	-	-	-	-	1,29E+07	-	-
82,532	1,5,6,7-tetrametil biciclo[3.2.0]hept-6-en-3-ilidenoemcarbazida	-	-	-	-	-	-	-	-
83,225	indol	-	-	-	2,81E+07	-	-	-	-

<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Sulfurados</b>	<b>CTL9</b>	<b>CTL10</b>	<b>CTL11</b>	<b>CTL12</b>	<b>CTL13</b>	<b>CTL14</b>	<b>CTL15</b>	<b>CTL16</b>
13,362	4-alil-5-(1-naftil metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	-	-	-	-	-	-	-
13,613	dissulfureto de dimetilo	-	-	-	1,10E+08	-	-	-	-
25,446	tiocianato de metilo	-	1,50E+07	-	-	-	-	-	-
32,153	trissulfureto de dimetilo	-	-	-	4,32E+07	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Compostos Terpénicos</b>									
13,107	<i>p</i> -menth-3-eno	-	-	-	1,19E+08	-	-	-	-
20,801	eucaliptol	-	-	-	9,57E+07	-	-	-	-
25,531	<i>p</i> -cimeno	-	-	-	1,35E+08	2,00E+07	2,79E+08	8,51E+06	-
48,055	mentol	-	-	-	4,81E+08	-	4,23E+07	2,23E+07	-
36,203	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-	7,50E+06	-	-
<b>T.R.(min) Derivados Benzénicos</b>									
35,905	2-etenil-1,4-dimetil-benzeno	-	-	-	-	1,78E+06	-	-	-
36,118	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	3,27E+07	-	-	-	-
54,791	estragol	-	-	-	3,69E+07	-	-	-	-
58,648	anetol	-	-	-	2,76E+08	-	4,68E+07	-	-
77,571	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Fenóis</b>									
60,584	2-cloro-fenol	1,02E+07	1,42E+07	1,05E+07	1,72E+07	1,39E+07	1,79E+07	9,04E+06	1,47E+07
68,804	3-bromo-fenol	1,21E+07	1,39E+07	1,04E+07	2,22E+07	1,64E+07	2,27E+07	1,43E+07	1,85E+07
70,167	fenol	1,79E+08	1,37E+08	7,58E+07	2,05E+08	7,17E+07	7,76E+07	4,00E+07	1,17E+08
73,887	4-metil-fenol	-	1,35E+07	-	7,21E+06	6,02E+06	6,11E+06	-	3,25E+06
74,701	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	2,64E+06	7,39E+06	6,30E+06	4,79E+06	6,55E+06	5,74E+06
76,414	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,15E+07	1,48E+07	1,04E+07	1,91E+07	9,74E+06	1,75E+07	2,13E+07	1,43E+07
76,757	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	1,03E+07	-	-
77,567	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R. (min) Outros Compostos</b>									
11,404	1-tia-2-azaciclopenta[a]antraceno-3,6,11-triona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,285	benzaldeído	-	-	-	-	-	1,76E+07	-	-
76,747	4-metoxibenzoato (2-propan-2-il oxifenil)	-	-	-	-	1,37E+07	-	-	-
77,554	3-bromo-tieno[3,2-c]piridina	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela F-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro da mama.

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
37,298	ácido acético	2,97E+08	3,03E+08	3,62E+08	8,68E+07	2,40E+08	8,39E+07	2,00E+08	1,13E+08	4,37E+08
42,737	ácido propanoico	1,72E+08	2,48E+08	4,83E+08	6,57E+07	2,89E+08	7,15E+07	2,35E+08	1,28E+08	8,29E+07
44,629	ácido-2-metil-propanoico	7,83E+07	1,21E+07	5,92E+07	7,42E+06	5,21E+07	1,74E+07	5,69E+07	3,16E+07	1,21E+07
47,787	ácido-4-hidroxi-butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48,231	ácido butanoico	2,02E+07	8,35E+07	2,78E+08	2,73E+07	1,32E+08	2,29E+07	1,79E+08	1,12E+08	1,09E+08
50,542	ácido-3-metil-butanoico	1,91E+08	2,33E+07	1,49E+08	-	1,02E+08	-	1,42E+08	6,41E+07	-
50,565	ácido-3-metil-pentanoico	-	-	-	2,21E+07	-	3,26E+07	-	-	3,23E+07
54,425	ácido pentanoico	3,42E+06	3,22E+06	3,82E+06	1,81E+06	1,62E+06	2,24E+06	4,08E+06	4,80E+06	2,61E+06
56,324	(E)-2-ácido butenoico	-	-	-	-	4,98E+05	-	-	-	-
56,334	ácido isocrotónico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56,350	ácido crotónico	-	6,89E+05	2,57E+06	-	-	-	3,91E+06	-	2,12E+06
57,955	ácido-4-metil-pentanoico	3,01E+07	3,76E+06	2,88E+07	4,99E+06	9,25E+06	1,21E+07	9,23E+07	3,01E+07	1,11E+07
60,122	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60,397	ácido hexanoico	2,13E+06	5,56E+06	1,32E+06	1,02E+06	-	-	2,17E+06	-	3,16E+06
67,935	ácido heptanoico	-	4,75E+05	-	-	-	-	-	-	-
69,284	ácido-3,5,5-trimetil-hexanoico	-	-	-	-	4,40E+06	-	3,94E+06	-	9,97E+05
69,304	ácido-3,3-dimetil-heptanoico	-	-	-	-	-	6,32E+05	-	-	-
71,801	ácido octanoico	1,62E+06	5,93E+06	1,09E+06	8,60E+05	1,27E+06	-	1,53E+06	1,97E+06	2,75E+06
73,870	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,139	ácido decanoico	1,54E+06	1,23E+06	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Alcanos</b>										
25,802	2,2,4,4,6,8,8-heptametil-nonano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,554	carano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,560	eicosano	-	-	-	-	-	8,62E+05	-	-	-
43,796	etil-ciclopentano	-	-	-	-	3,22E+06	-	-	-	-
68,526	ciclodecano	5,85E+05	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alcenos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
38,200	patchouleno	-	-	-	2,51E+06	-	-	-	7,04E+06	-
43,315	4-metil-1-(1-metiletil)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44,074	6-metil-1-octeno	-	-	-	-	3,18E+06	-	-	-	-
47,051	(Z)-7-tetradeceno	-	-	-	-	3,50E+06	-	-	-	-
68,526	1-tetradeceno	-	-	-	-	1,22E+06	-	-	-	-

T.R.(min)	Alcois Superiores	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
11,904	1-propanol	4,10E+07	-	4,12E+07	-	-	-	-	-	-
16,222	2-metil-1-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17,993	1-butanol	-	-	4,32E+05	-	-	-	-	-	-
21,932	3-metil-1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30,800	1-hexanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33,392	3-octanol	6,68E+05	-	-	-	-	-	-	9,85E+05	-
39,465	2-etil-1-hexanol	2,92E+07	1,06E+07	4,59E+06	3,36E+06	3,31E+07	7,09E+06	4,78E+06	-	9,38E+06
43,590	1-octanol	-	-	-	-	-	-	9,19E+07	1,38E+07	9,95E+06
45,767	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,136	2-metil-1-undecanol	-	-	-	-	8,76E+06	-	-	-	-
64,332	fenil etil lcool	1,44E+06	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
26,835	3-hidroxi-2-butanona	2,00E+06	5,77E+07	2,66E+06	-	-	-	-	1,92E+06	-
36,964	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39,027	<i>p</i> -mentan-3-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40,485	cnfora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42,112	5-metil-2-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59,678	$\alpha$ -isometil ionona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65,552	2-etil-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	1,47E+06	-	-
73,635	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,672	1-(2,3,6-trimetilfenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Azotados	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
11,145	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18,614	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	-	-	-	-	-	-	-	-	5,70E+07
26,332	3,5-dihidroxibenzamida	-	-	-	1,24E+06	2,43E+06	1,72E+06	2,76E+06	-	1,81E+07
44,181	1-nitro-2-hidroxi-4-( <i>p</i> -clorofenoxi)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	5,25E+06
46,022	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona	-	-	-	-	-	-	-	2,71E+06	-
46,489	benzonitrilo	-	-	-	-	-	3,13E+06	2,29E+06	3,60E+06	4,39E+06
55,857	metoxi-fenil-oxima	1,77E+07	-	5,51E+06	8,05E+06	-	8,89E+06	1,74E+07	1,30E+07	-
73,616	8-amino-2-naftalenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,615	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,622	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,341	2-(2-aminoetoxi)-etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,361	6-cloro-4-fenil-2-propil quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,371	2-dimetilaminometil-4-cloro-1-naftol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80,460	indol	-	-	-	-	-	-	2,82E+06	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
10,982	4-alil-5-(1-naftil metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11,930	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25,547	tiocianato de metil	-	3,79E+06	1,43E+06	-	2,78E+06	-	-	-	-
61,862	pentil 2-pentil ester ácido sulfuroso	-	-	-	-	-	1,04E+06	-	-	-
70,507	4-metoxi-ácido tiobenzoico S-fenil ester	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,546	2,5-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,096	3-bromo-tieno [3,2-c]piridina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,119	2-bromo benzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
13,093	<i>p</i> -menth-3-eno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19,314	limoneno	-	-	-	-	-	-	1,99E+06	-	-
20,487	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24,775	<i>p</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36,340	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,045	terpinen-4-ol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48,270	mentol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53,072	piperitona	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
36,176	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36,046	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51,876	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53,896	naftaleno	-	-	-	1,24E+06	-	-	-	-	-
58,511	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58,515	3,5-bis(1,1-dimetil etil)-1,2-benzenodiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62,976	2,2-difenil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,347	1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,573	(+)-1-metilcolantreno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,027	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	-	1,17E+06	-	-	-	-	-	-
74,217	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,962	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,139	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	3,62E+06	2,48E+06	-	-	-	-	-	-	-
80,185	ácido benzenocarboxílico	3,32E+06	4,05E+06	2,13E+06	1,44E+06	2,56E+06	2,84E+06	3,58E+06	2,03E+06	4,87E+06

T.R.(min)	Fenóis	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
60,472	2-cloro-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,026	2-bromo-fenol	-	6,79E+05	2,04E+05	2,09E+05	-	-	-	5,13E+05	1,05E+06
70,327	fenol	2,56E+07	5,26E+06	1,19E+07	7,20E+06	6,85E+06	8,21E+06	4,54E+07	1,82E+07	1,08E+07
72,279	4-metil-fenol	2,43E+06	2,32E+06	1,35E+06	1,07E+06	1,64E+06	1,27E+06	2,51E+06	1,26E+06	-
72,704	4-cloro-5-metil-2-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	6,88E+05	2,38E+06	-	-	-	-	2,01E+06	-
74,358	2-metil-5-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,364	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,132	2-bromo-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	3,63E+06	2,04E+06	4,09E+06	2,50E+06	3,15E+06	3,50E+06
76,567	<i>p</i> -tert-butil-fenol	3,15E+06	3,62E+06	2,11E+06	2,71E+06	3,61E+06	4,62E+06	4,34E+06	5,05E+06	5,37E+06

T.R.(min)	Outros Compostos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8	CM 9
15,868	acetato de isoamilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18,640	<i>p</i> -mentano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26,910	1-metoxi-2-metil-propano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35,807	2,4-dimetil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41,383	benzaldeído	-	1,70E+06	-	-	-	-	-	-	-
43,475	acetato mentilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,852	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	-	5,76E+05	-	-	-	-	-
70,530	4-metoxi-benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,086	miristato de isopropilo	-	-	-	-	3,42E+06	4,52E+05	1,21E+06	2,65E+06	-
71,602	2,4'-dicloro-4-metoxi difenil eter	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,181	octadecanal	-	-	1,38E+06	-	-	-	-	-	-
73,469	2-fenoxi-etanol	-	-	7,00E+05	-	-	-	-	-	-
82,879	bis(2-metilpropil) ester-1,2-benzenodicarboxílico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82,892	ftalato isobutil nonilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,049	ftalato isobutil undecilo	-	-	-	-	7,44E+05	-	-	-	-
83,059	ftalato didodecilo	-	-	-	8,77E+05	-	-	-	-	-
83,418	metano sulfonamida	-	-	-	-	8,71E+05	-	-	4,09E+05	-

**Tabela F-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro da mama (continuação).

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
37,298	ácido acético	2,45E+08	1,84E+08	1,90E+08	1,66E+08	1,12E+08	4,78E+08	2,68E+08	2,78E+08	2,81E+08
42,737	ácido propanoico	1,93E+08	9,35E+07	1,07E+08	9,26E+07	3,59E+07	2,91E+08	1,01E+08	9,22E+07	1,51E+08
44,629	ácido-2-metil-propanoico	1,94E+07	1,42E+07	1,80E+07	6,71E+06	1,59E+07	2,93E+07	1,24E+07	2,18E+07	1,83E+07
47,787	ácido-4-hidroxi-butanoico	-	1,76E+06	-	-	-	-	-	-	-
48,231	ácido butanoico	6,27E+07	1,74E+07	1,71E+07	3,44E+07	1,53E+07	8,05E+07	1,40E+07	2,56E+07	7,48E+07
50,542	ácido-3-metil-butanoico	-	-	-	9,83E+06	-	7,89E+07	-	3,45E+07	-
50,565	ácido-3-metil-pentanoico	3,62E+07	2,28E+07	3,50E+07	-	2,48E+07	-	-	-	2,83E+07
54,425	ácido pentanoico	-	-	-	-	-	1,61E+06	-	-	-
56,324	(E)-2-ácido butenoico	-	-	-	-	-	1,01E+06	-	-	-
56,334	ácido isocrotónico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56,350	ácido crotónico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57,955	ácido-4-metil-pentanoico	1,77E+07	1,80E+06	3,49E+06	-	4,66E+06	5,98E+06	3,07E+06	6,05E+06	1,01E+07
60,122	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60,397	ácido hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67,935	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,284	ácido-3,5,5-trimetil-hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,304	ácido-3,3-dimetil-heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,801	ácido octanoico	2,62E+06	-	-	-	-	-	-	-	-
73,870	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,139	ácido decanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<hr/>										
T.R.(min)	Alcanos									
25,802	2,2,4,4,6,6,8,8-heptametil-nonano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,554	carano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,560	eicosano	1,39E+07	-	-	-	-	-	-	-	-
43,796	etil-ciclopentano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68,526	ciclododecano	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alcenos	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
38,200	patchouleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,315	4-metil-1-(1-metiletil)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44,074	6-metil-1-octeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47,051	(Z)-7-tetradeceno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68,526	1-tetradeceno	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alcóis Superiores	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
11,904	1-propanol	-	-	-	-	-	1,03E+08	-	-	-
16,222	2-metil-1-propanol	-	-	7,82E+05	-	-	-	5,36E+05	-	-
17,993	1-butanol	-	-	-	-	-	1,01E+06	-	-	-
21,932	3-metil-1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30,800	1-hexanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33,392	3-octanol	-	-	-	1,02E+06	-	-	-	-	-
39,465	2-etil-1-hexanol	1,04E+07	-	-	-	-	-	-	5,96E+06	-
43,590	1-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45,767	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,136	2-metil-1-undecanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64,332	fenil etil álcool	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
26,835	3-hidroxi-2-butanona	-	1,63E+06	2,19E+06	-	7,93E+05	2,13E+06	2,71E+06	7,03E+05	3,84E+06
36,964	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39,027	<i>p</i> -mentan-3-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40,485	cânfora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42,112	5-metil-2-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59,678	$\alpha$ -isometil ionona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65,552	2-etil-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,635	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,672	1-(2,3,6-trimetilfenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Azotados	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
11,145	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18,614	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	1,20E+07	-	-	-	-	-	-	-	1,92E+07
26,332	3,5-dihidroxibenzamida	4,58E+06	-	-	-	-	-	-	-	-
44,181	1-nitro-2-hidroxi-4-( <i>p</i> -clorofenoxi)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,022	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,489	benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55,857	metoxi-fenil-oxima	8,10E+07	4,89E+06	3,91E+06	1,09E+07	8,42E+06	2,18E+06	4,59E+06	1,30E+07	3,71E+07
73,616	8-amino-2-naftalenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,615	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,622	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,341	2-(2-aminoetoxi)-etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,361	6-cloro-4-fenil-2-propil quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,371	2-dimetilaminometil-4-cloro-1-naftol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80,460	indol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

#### T.R.(min) Compostos Sulfurados

10,982	4-alil-5-(1-naftil metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11,930	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	-	-	-	-	-	-	6,45E+07	-	-
25,547	tiocianato de metil	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,862	pentil 2-pentil éster ácido sulfuroso	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,507	4-metoxi-ácido tiobenzoico S-fenil éster	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,546	2,5-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,096	3-bromo-tieno [3,2-c]piridina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,119	2-bromo benzotiazol	7,38E+06	-	-	-	-	-	-	-	-

#### T.R.(min) Compostos Terpénicos

13,093	<i>p</i> -menth-3-eno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19,314	limoneno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20,487	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24,775	<i>p</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36,340	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,045	terpinen-4-ol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48,270	mentol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53,072	piperitona	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
36,176	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36,046	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51,876	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53,896	naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58,511	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58,515	3,5-bis(1,1-dimetil etil)-1,2-benzenodiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62,976	2,2-difenil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,347	1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,573	(+)-1-metilcolantreno	-	6,24E+05	-	1,16E+06	1,39E+06	1,26E+06	9,32E+05	-	-
74,027	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,217	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,962	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,139	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80,185	ácido benzenocarboxílico	1,10E+07	-	3,52E+06	3,72E+06	-	2,51E+06	3,66E+06	2,85E+06	3,88E+06

T.R.(min)	Fenóis	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
60,472	2-cloro-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,026	2-bromo-fenol	8,88E+05	-	-	-	-	-	-	-	-
70,327	fenol	2,01E+07	5,95E+06	4,04E+06	3,32E+06	5,20E+06	1,52E+07	4,83E+06	4,40E+06	5,81E+06
72,279	4-metil-fenol	-	-	1,50E+06	-	-	-	-	-	-
72,704	4-cloro-5-metil-2-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,358	2-metil-5-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,364	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,132	2-bromo-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,567	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,09E+07	1,82E+06	2,56E+06	1,47E+06	2,33E+06	2,16E+06	1,45E+06	1,44E+06	1,85E+06

T.R.(min)	Outros Compostos	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16	CM 17	CM 18
15,868	acetato de isoamilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18,640	<i>p</i> -mentano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26,910	1-metoxi-2-metil-propano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35,807	2,4-dimetil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41,383	benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,475	acetato mentilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,852	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,530	4-metoxi-benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,086	miristato de isopropilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,602	2,4'-dicloro-4-metoxi difenil eter	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,181	octadecanal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,469	2-fenoxi-etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82,879	bis(2-metilpropil) ester-1,2-benzenodicarboxílico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82,892	ftalato isobutil nonilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,049	ftalato isobutil undecilo	1,09E+07	-	-	-	-	-	-	-	-
83,059	ftalato didodecilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,418	metano sulfonamida	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela F-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro da mama (continuação).

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
37,298	ácido acético	3,51E+08	4,22E+08	1,86E+08	4,12E+08	7,10E+08	1,79E+08	6,99E+07	1,03E+08	1,93E+08
42,737	ácido propanoico	2,26E+08	2,49E+08	1,61E+08	2,17E+08	5,90E+08	8,62E+07	4,56E+07	4,50E+07	1,09E+08
44,629	ácido-2-metil-propanoico	1,33E+07	5,42E+07	6,79E+06	6,69E+07	4,50E+07	1,80E+07	5,09E+06	4,79E+06	2,24E+07
47,787	ácido-4-hidroxi-butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48,231	ácido butanoico	3,74E+07	1,63E+08	3,63E+07	9,14E+07	2,85E+08	3,32E+07	1,52E+07	8,96E+06	9,13E+06
50,542	ácido-3-metil-butanoico	2,57E+07	1,07E+08	-	-	1,24E+08	3,18E+07	8,82E+06	1,12E+07	2,98E+07
50,565	ácido-3-metil-pentanoico	-	-	1,31E+07	1,07E+08	-	-	-	-	-
54,425	ácido pentanoico	-	2,53E+06	-	1,94E+06	-	-	-	-	1,34E+06
56,324	(E)-2-ácido butenoico	-	-	-	3,07E+06	-	-	-	-	-
56,334	ácido isocrotónico	-	6,03E+06	-	-	-	-	-	-	-
56,350	ácido crotónico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57,955	ácido-4-metil-pentanoico	2,85E+06	4,70E+07	7,99E+06	4,23E+07	1,06E+07	1,07E+07	2,80E+06	9,82E+05	9,24E+06
60,122	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-	-	-	6,69E+05	-
60,397	ácido hexanoico	-	-	-	-	-	1,69E+06	1,22E+06	-	1,01E+06
67,935	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,284	ácido-3,5,5-trimetil-hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,304	ácido-3,3-dimetil-heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,801	ácido octanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	7,56E+05
73,870	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,139	ácido decanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Alcanos									
25,802	2,2,4,4,6,8,8-heptametil-nonano	-	-	-	-	-	-	2,13E+06	-	-
43,554	carano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,560	eicosano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,796	etil-ciclopentano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68,526	ciclodecano	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alcenos	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
38,200	patchouleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,315	4-metil-1-(1-metiletil)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44,074	6-metil-1-octeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47,051	(Z)-7-tetradeceno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68,526	1-tetradeceno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<hr/>										
T.R.(min)	Alc3ois Superiores									
11,904	1-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16,222	2-metil-1-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17,993	1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21,932	3-metil-1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30,800	1-hexanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33,392	3-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39,465	2-etil-1-hexanol	-	5,26E+06	3,34E+06	4,63E+06	-	-	-	2,90E+07	1,61E+07
43,590	1-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45,767	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,136	2-metil-1-undecanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64,332	fenil etil 3cool	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<hr/>										
T.R.(min)	Cetonas									
26,835	3-hidroxi-2-butanona	7,59E+06	-	-	2,40E+06	8,93E+06	3,65E+06	-	-	-
36,964	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39,027	<i>p</i> -mentan-3-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40,485	c3nfora	-	-	-	-	-	-	-	-	2,89E+06
42,112	5-metil-2-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59,678	$\alpha$ -isometil ionona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65,552	2-etil-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,635	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,672	1-(2,3,6-trimetilfenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Azotados	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
11,145	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18,614	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	1,03E+07	1,55E+06	-	-	5,57E+06	1,16E+07	5,93E+06	-	-
26,332	3,5-dihidroxibenzamida	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44,181	1-nitro-2-hidroxi-4-( <i>p</i> -clorofenoxi)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,022	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona	-	2,97E+06	-	-	-	-	-	-	-
46,489	benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	1,84E+06	2,20E+06	2,22E+06
55,857	metoxi-fenil-oxima	-	3,50E+06	3,52E+06	2,66E+06	8,89E+06	1,58E+07	-	-	-
73,616	8-amino-2-naftalenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,615	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,622	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,341	2-(2-aminoetoxi)-etanol	-	-	5,89E+05	-	-	-	-	-	-
74,361	6-cloro-4-fenil-2-propil quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-	2,62E+06
74,371	2-dimetilaminometil-4-cloro-1-naftol	-	-	-	-	-	-	-	9,75E+05	-
80,460	indol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
10,982	4-alil-5-(1-naftil metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11,930	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25,547	tiocianato de metil	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,862	pentil 2-pentil éster ácido sulfuroso	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,507	4-metoxi-ácido tiobenzoico S-fenil éster	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,546	2,5-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,096	3-bromo-tieno [3,2-c]piridina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,119	2-bromo benzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
13,093	<i>p</i> -menth-3-eno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19,314	limoneno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20,487	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24,775	<i>p</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36,340	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,045	terpinen-4-ol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48,270	mentol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53,072	piperitona	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
36,176	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36,046	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51,876	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53,896	naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58,511	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	-	-	-	-	9,36E+06	-	-	-
58,515	3,5-bis(1,1-dimetil etil)-1,2-benzenodiol	-	-	-	-	7,34E+06	-	-	-	-
62,976	2,2-difenil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,347	1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,573	(+)-1-metilcolantreno	-	-	7,55E+05	8,23E+05	-	1,05E+06	6,18E+05	-	-
74,027	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,217	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,962	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,139	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80,185	ácido benzenocarboxílico	3,63E+06	5,27E+06	4,32E+06	4,70E+06	3,78E+06	3,11E+06	5,54E+06	4,25E+06	5,34E+06

T.R.(min)	Fenóis	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
60,472	2-cloro-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,026	2-bromo-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,327	fenol	3,17E+06	1,57E+07	3,96E+06	1,13E+07	6,10E+06	9,09E+06	3,19E+06	1,12E+06	7,47E+06
72,279	4-metil-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72,704	4-cloro-5-metil-2-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,358	2-metil-5-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,364	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75,132	2-bromo-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,567	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,34E+06	2,61E+06	1,93E+06	2,38E+06	3,16E+06	2,56E+06	2,51E+06	-	2,30E+06

T.R.(min)	Outros Compostos	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25	CM 26	CM 27
15,868	acetato de isoamilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18,640	<i>p</i> -mentano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26,910	1-metoxi-2-metil-propano	-	2,09E+06	4,19E+06	-	-	-	-	-	-
35,807	2,4-dimetil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41,383	benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,475	acetato mentilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,852	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,530	4-metoxi-benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,086	miristato de isopropilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,602	2,4'-dicloro-4-metoxi difenil eter	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,181	octadecanal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,469	2-fenoxi-etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82,879	bis(2-metilpropil) ester-1,2-benzenodicarboxílico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82,892	ftalato isobutil nonilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,049	ftalato isobutil undecilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,059	ftalato didodecilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,418	metano sulfonamida	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela F-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro da mama (continuação).

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ácidos Orgânicos</b>	<b>CM 28</b>	<b>CM 29</b>	<b>CM 30</b>	<b>CM 31</b>	<b>CM 32</b>	<b>CM 33</b>	<b>CM 34</b>	<b>CM 35</b>	<b>CM 36</b>
37,298	ácido acético	3,52E+08	2,35E+08	2,00E+08	1,39E+08	6,02E+08	5,21E+09	4,54E+09	8,59E+09	5,60E+09
42,737	ácido propanoico	2,13E+08	8,81E+07	7,54E+07	6,03E+07	1,34E+08	4,59E+09	3,78E+09	4,10E+09	3,03E+09
44,629	ácido-2-metil-propanoico	7,65E+06	5,22E+07	1,05E+07	2,70E+06	4,05E+07	9,22E+08	2,17E+08	3,98E+08	-
47,787	ácido-4-hidroxi-butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48,231	ácido butanoico	-	1,68E+07	1,50E+07	5,07E+06	1,05E+08	1,45E+09	-	1,68E+09	7,78E+08
50,542	ácido-3-metil-butanoico	1,48E+07	9,20E+07	2,46E+07	4,86E+06	-	-	-	-	-
50,565	ácido-3-metil-pentanoico	-	-	-	-	7,75E+07	1,66E+09	-	6,24E+08	3,16E+08
54,425	ácido pentanoico	6,13E+05	2,21E+06	6,84E+05	-	9,88E+05	-	-	-	-
56,324	(E)-2-ácido butenoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56,334	ácido isocrotónico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56,350	ácido crotónico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57,955	ácido-4-metil-pentanoico	3,42E+06	2,49E+07	8,92E+06	2,95E+06	1,28E+07	3,15E+08	-	-	-
60,122	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	5,51E+05	-	-	-	-	-
60,397	ácido hexanoico	9,72E+05	1,15E+06	6,45E+05	-	2,74E+06	8,74E+07	5,70E+07	8,03E+07	-
67,935	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,284	ácido-3,5,5-trimetil-hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69,304	ácido-3,3-dimetil-heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,801	ácido octanoico	-	-	-	-	-	8,67E+07	-	-	-
73,870	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	1,48E+08	1,15E+08	1,02E+08	-
76,139	ácido decanoico	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcanos</b>									
25,802	2,2,4,4,6,8,8-heptametil-nonano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,554	carano	-	-	6,50E+06	-	-	-	-	-	-
43,560	eicosano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,796	etil-ciclopentano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68,526	ciclodecano	-	-	-	-	-	-	3,36E+07	-	-

T.R.(min)	Alcenos	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
38,200	patchouleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,315	4-metil-1-(1-metiletil)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	2,81E+08	-	-
44,074	6-metil-1-octeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47,051	(Z)-7-tetradeceno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68,526	1-tetradeceno	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alcois Superiores	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
11,904	1-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16,222	2-metil-1-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17,993	1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21,932	3-metil-1-butanol	2,74E+07	-	-	-	-	-	-	-	-
30,800	1-hexanol	6,70E+06	-	-	-	-	-	-	-	-
33,392	3-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39,465	2-etil-1-hexanol	7,48E+06	3,49E+06	2,44E+07	-	-	-	-	-	-
43,590	1-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45,767	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	2,09E+07	-	-	-	2,24E+08	-	-
61,136	2-metil-1-undecanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64,332	fenil etil lcool	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
26,835	3-hidroxi-2-butanona	4,53E+06	-	-	3,66E+07	8,59E+06	2,37E+08	-	-	1,97E+08
36,964	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	1,86E+08	-	-
39,027	<i>p</i> -mentan-3-ona	-	-	2,56E+07	1,99E+06	6,69E+06	-	-	-	-
40,485	cnfora	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42,112	5-metil-2-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	-	-	4,49E+06	3,15E+06	3,10E+06	-	-	-	-
59,678	$\alpha$ -isometil ionona	-	-	-	-	-	-	-	5,54E+07	-
65,552	2-etil-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,635	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	8,41E+07	-	-
76,672	1-(2,3,6-trimetilfenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	1,23E+08	1,47E+08	8,21E+07	4,93E+07

T.R.(min)	Compostos Azotados	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
11,145	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	-	-	2,62E+09	1,11E+09	1,41E+09
18,614	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	-	8,23E+06	-	9,58E+06	-	-	-	-	-
26,332	3,5-dihidroxibenzamida	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44,181	1-nitro-2-hidroxi-4-(p-clorofenoxi)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,022	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46,489	benzonitrilo	-	-	-	1,80E+06	1,59E+06	-	-	-	-
55,857	metoxi-fenil-oxima	-	-	-	-	-	5,34E+08	7,54E+08	5,65E+08	6,44E+08
73,616	8-amino-2-naftalenol	-	-	-	-	-	-	-	-	5,41E+07
73,615	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	-	-	-	-	-	9,97E+07	-	-	-
73,622	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-	-	-	8,22E+07	-
74,341	2-(2-aminoetoxi)-etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,361	6-cloro-4-fenil-2-propil quinolina	2,33E+06	1,99E+06	-	-	-	-	-	-	-
74,371	2-dimetilaminometil-4-cloro-1-naftol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80,460	indol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

#### T.R.(min) Compostos Sulfurados

10,982	4-alil-5-(1-naftil metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	-	-	-	-	7,21E+09	-	-	-
11,930	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	-	-	-	-	-	-	-	-	6,09E+07
25,547	tiocianato de metil	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61,862	pentil 2-pentil ester ácido sulfuroso	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,507	4-metoxi-ácido tiobenzoico S-fenil ester	-	-	-	-	-	-	4,92E+07	-	-
70,546	2,5-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	5,34E+07	3,05E+07
75,096	3-bromo-tieno [3,2-c]piridina	-	-	2,11E+06	-	-	-	-	-	-
75,119	2-bromo benzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

#### T.R.(min) Compostos Terpénicos

13,093	p-menth-3-eno	-	-	5,06E+08	1,16E+08	-	-	-	-	-
19,314	limoneno	3,93E+06	-	-	-	-	6,69E+08	2,02E+08	-	-
20,487	eucaliptol	-	-	4,48E+07	-	-	3,92E+08	-	-	-
24,775	p-cimeno	5,50E+06	-	-	3,54E+07	1,90E+07	7,23E+08	4,58E+08	3,55E+07	-
36,340	p-cimeno	-	-	8,99E+06	1,03E+07	8,88E+06	1,61E+08	1,41E+08	1,04E+07	1,01E+08
46,045	terpinen-4-ol	-	-	3,14E+06	-	-	-	-	-	-
48,270	mentol	3,21E+07	9,99E+06	6,30E+08	5,31E+06	-	2,31E+09	3,70E+09	-	-
53,072	piperitona	-	-	1,87E+06	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
36,176	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	8,61E+07	-
36,046	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	2,50E+08	1,45E+08	-	-
51,876	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	-	-	1,56E+08	-	-	-
53,896	naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58,511	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58,515	3,5-bis(1,1-dimetil etil)-1,2-benzenodiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62,976	2,2-difenil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-	2,48E+07
69,347	1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	3,60E+07	4,00E+07	4,57E+07	2,10E+07
71,573	(+)-1-metilcolantreno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,027	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-	7,20E+07
74,217	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	-	-	-	-	1,76E+08	-	-	-
74,962	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	-	-	-	-	2,71E+08	2,14E+08	1,96E+08	1,27E+08
75,139	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80,185	ácido benzenocarboxílico	5,12E+06	5,48E+06	3,19E+06	3,73E+06	3,09E+06	2,10E+08	2,62E+08	9,39E+07	9,15E+07

T.R.(min)	Fenóis	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
60,472	2-cloro-fenol	-	-	-	-	-	-	3,35E+07	4,17E+07	-
69,026	2-bromo-fenol	-	-	-	-	-	5,74E+07	4,85E+07	7,06E+07	3,37E+07
70,327	fenol	1,04E+07	5,43E+06	7,29E+06	4,64E+06	1,44E+07	1,94E+08	1,27E+08	3,33E+08	1,86E+08
72,279	4-metil-fenol	-	-	-	-	-	6,20E+07	3,75E+07	-	-
72,704	4-cloro-5-metil-2-(1-metil etil)-fenol	-	-	-	-	-	6,92E+07	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74,358	2-metil-5-(1-metil etil)-fenol	-	-	3,52E+06	3,13E+06	-	-	-	-	-
74,364	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	2,21E+06	-	-	-	-
75,132	2-bromo-4-(1,1-dimetil etil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76,567	<i>p</i> -tert-butil-fenol	4,58E+06	3,97E+06	5,44E+06	3,19E+06	1,87E+06	1,18E+08	9,56E+07	9,39E+07	5,42E+07

T.R.(min)	Outros Compostos	CM 28	CM 29	CM 30	CM 31	CM 32	CM 33	CM 34	CM 35	CM 36
15,868	acetato de isoamilo	1,46E+07	-	-	-	-	-	-	-	-
18,640	<i>p</i> -mentano	-	-	2,16E+07	-	-	-	-	-	-
26,910	1-metoxi-2-metil-propano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35,807	2,4-dimetil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno	-	-	-	1,74E+06	-	-	-	-	-
41,383	benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43,475	acetato mentilo	4,49E+06	-	-	-	-	-	-	-	-
61,852	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	-	-	-	5,71E+07	-	-	-
70,530	4-metoxi-benzaldeído	-	-	-	-	-	6,91E+07	-	-	-
71,086	miristato de isopropilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71,602	2,4'-dicloro-4-metoxi difenil eter	-	-	-	1,73E+06	-	-	-	-	-
73,181	octadecanal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73,469	2-fenoxi-etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82,879	bis(2-metilpropil) ester-1,2-benzenodicarboxílico	-	-	-	-	-	2,72E+08	-	-	-
82,892	ftalato isobutil nonilo	-	-	-	-	-	-	2,00E+08	2,32E+08	1,13E+08
83,049	ftalato isobutil undecilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,059	ftalato didodecilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83,418	metano sulfonamida	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela G-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro do pulmão.

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ácidos Orgânicos</b>	<b>CP 1</b>	<b>CP 2</b>	<b>CP 3</b>	<b>CP 4</b>	<b>CP 5</b>	<b>CP 6</b>	<b>CP 7</b>	<b>CP 8</b>
37,409	ácido acético	1,86E+08	2,04E+08	2,27E+08	1,41E+08	2,38E+08	7,73E+09	7,50E+09	6,44E+09
42,750	ácido propanoico	1,69E+08	1,48E+08	1,25E+08	9,18E+07	2,32E+08	1,04E+10	6,28E+09	5,95E+09
44,678	ácido-2-metil-propanoico	4,19E+07	1,94E+07	1,10E+07	1,05E+07	1,44E+07	1,20E+08	2,84E+08	8,02E+08
48,176	ácido butanoico	1,36E+08	4,11E+07	8,14E+07	2,71E+07	6,70E+07	2,00E+09	2,97E+09	5,01E+09
50,591	ácido-3-metil-pentanoico	1,13E+08	6,18E+07	3,93E+07	2,29E+07	3,06E+07	2,39E+08	8,38E+08	2,72E+09
54,435	ácido pentanoico	2,38E+06	2,60E+06	2,15E+06	2,14E+06	-	4,73E+07	2,64E+07	6,63E+07
56,001	ácido crotónico	-	-	-	-	-	-	-	-
56,387	ácido isocrotónico	-	-	2,58E+06	-	-	2,37E+07	-	3,46E+07
57,975	ácido-4-metil-pentanoico	1,36E+07	1,12E+07	4,04E+06	4,41E+06	2,77E+06	-	1,93E+08	1,60E+08
60,414	ácido hexanoico	2,78E+06	1,62E+06	1,40E+06	1,56E+06	1,36E+06	2,36E+07	3,64E+07	4,81E+07
71,798	ácido octanoico	1,08E+06	8,85E+05	1,02E+06	4,17E+05	8,06E+05	-	1,45E+07	3,71E+07

<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcóis Superiores</b>	<b>CP 1</b>	<b>CP 2</b>	<b>CP 3</b>	<b>CP 4</b>	<b>CP 5</b>	<b>CP 6</b>	<b>CP 7</b>	<b>CP 8</b>
33,375	3-octanol	1,11E+06	2,60E+05	-	-	-	-	-	-
39,638	2-etil-1-hexanol	4,61E+08	3,19E+07	5,89E+06	-	6,13E+07	6,72E+07	5,78E+07	1,01E+08
44,691	2,3-butanodiol	-	-	-	-	-	9,26E+07	-	-
45,574	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-
64,323	fenil etil álcool	2,58E+06	8,78E+05	-	-	-	-	-	-

<b>T.R.(min)</b>	<b>Cetonas</b>	<b>CP 1</b>	<b>CP 2</b>	<b>CP 3</b>	<b>CP 4</b>	<b>CP 5</b>	<b>CP 6</b>	<b>CP 7</b>	<b>CP 8</b>
21,971	1-cloro-2-propanona	-	-	-	-	-	-	-	-
26,858	3-hidroxi-2-butanona	-	-	-	-	4,62E+06	3,21E+08	3,26E+07	-
53,611	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptan-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
55,681	1-(4-metil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	1,98E+07	-	-
59,979	(E)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	9,41E+05	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Azotados	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
8,145	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	4,42E+07	-	-	-	-	-	-
10,887	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	-	-	1,07E+09	-
11,047	7-metil-7H-dibenzo[b,g]carbazol	-	-	-	-	-	-	-	9,99E+08
11,570	5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	-	-	-	-	-	-	1,61E+09	-
19,062	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	-	-	-	3,83E+06	-	-	-	-
26,361	3,5-dihidroxibenzamida	-	1,95E+06	2,16E+06	-	-	-	-	-
42,645	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	-	4,69E+06	-	-	-	-
46,780	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona	-	-	-	1,32E+06	-	-	-	-
49,022	5-metil-2-fenil-1H-indol	-	-	-	2,01E+06	-	-	-	-
55,864	metoxi-fenil-oxima	7,06E+06	1,69E+06	1,66E+07	1,42E+07	2,10E+07	-	-	-
57,704	propanamida	-	-	-	-	-	1,32E+07	-	-
67,771	5-hidroxi-2,4-dioxo-1-imidazolidina carboxaldeído	2,07E+05	-	-	-	-	-	-	-
73,723	4-metoxi-quinolina	5,43E+05	-	-	-	-	-	-	-
74,985	4-bromo-2-(metil amino)tropona	-	-	-	-	-	-	1,02E+08	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
11,096	4-alil-5-(1-naftilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	-	-	-	-	-	-	-
25,580	tiocianato de metilo	3,55E+06	-	-	-	-	1,64E+08	3,45E+07	6,53E+07
38,406	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	-	-	-	-	-	-	-	-
44,234	dimetil sulfóxido	-	-	1,69E+06	-	-	-	-	-
56,700	4-(metiltio)-butanonitrilo	2,79E+06	1,16E+06	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
24,570	1-metil-2-(1-metiletil)-benzeno	-	-	-	-	-	2,10E+07	8,09E+07	-
35,572	<i>o</i> -isopropenil tolueno	-	-	-	-	-	-	1,70E+07	-
36,206	2-butenil-benzeno	-	-	-	-	-	-	2,62E+07	-
51,879	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	-	-	2,54E+07	-	-
54,984	anetol	1,67E+06	3,81E+05	-	-	-	-	-	-
64,342	hidroxitolueno butilado	-	-	-	-	3,86E+05	-	-	-
75,126	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	1236283	-	-	-	-
80,235	ácido benzenocarboxílico	5,72E+06	2,89E+06	1,60E+06	2,12E+06	1,94E+06	3,75E+07	3,43E+07	6,67E+07

T.R.(min)	Fenóis	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
60,499	2-cloro-fenol	-	-	-	-	-	3,56E+07	3,74E+07	3,57E+07
68,948	2-bromo-fenol	-	-	2,54E+05	1,76E+05	2,94E+05	6,19E+07	5,41E+07	5,85E+07
70,321	fenol	1,38E+07	1,81E+07	3,02E+07	3,88E+06	1,61E+07	1,99E+08	2,17E+08	2,26E+08
72,275	4-metil-fenol	1,30E+06	9,16E+05	7,24E+05	6,77E+05	5,65E+05	8,38E+07	4,43E+07	8,13E+07
72,838	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	6,22E+05	-	-	6,53E+07	5,80E+07	4,93E+07
75,136	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	1,26E+06	2,69E+06	2,48E+06	-	1,67E+06	1,52E+08	-	1,04E+08
76,564	<i>p</i> -tert-butil-fenol	3,55E+06	5,80E+06	4,06E+06	2,00E+06	3,51E+06	8,64E+07	7,17E+07	9,30E+07

**T.R.(min) Outros Compostos**

19,762	D-limoneno	1,62E+06	-	-	-	-	-	-	-
22,971	eicosano	-	-	-	-	9,63E+05	-	-	-
26,573	1-metoxi-2-metil-propano	-	-	-	-	-	-	-	5,05E+07
35,644	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-	1,42E+07	-	-
45,005	cariofileno	-	-	-	-	-	-	-	-
48,094	mentol	-	-	-	-	-	-	-	-
53,562	1,5,9,9-tetrametil-2-oxatriciclo[6.4.0.0(4,8)]dodecano	-	-	-	-	-	-	1,58E+07	-
61,835	isobutirato 1-[1-(hidroximetil)propil]butilo	8,55E+05	5,70E+05	-	-	-	-	-	-
61,839	2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil pentanoato isobutilo	-	-	4,99E+05	4,97E+05	-	-	-	-
68,517	ciclododecano	4,92E+05	2,26E+05	-	4,80E+05	-	-	-	-
71,076	miristato de isopropilo	-	-	-	-	4,37E+06	-	-	-
74,315	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	-	-	-	1,24E+08	8,53E+07	8,06E+07

**Tabela G-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de saliva dos indivíduos do grupo com cancro do pulmão (continuação).

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ácidos Orgânicos</b>	<b>CP 9</b>	<b>CP 10</b>	<b>CP 11</b>	<b>CP 12</b>	<b>CP 13</b>
37,409	ácido acético	1,41E+09	1,11E+10	5,98E+09	5,56E+09	2,24E+09
42,750	ácido propanoico	5,21E+08	9,08E+09	4,25E+09	4,15E+09	1,31E+09
44,678	ácido-2-metil-propanoico	-	8,58E+08	2,83E+08	3,63E+08	2,46E+08
48,176	ácido butanoico	1,31E+08	4,13E+09	8,38E+07	8,06E+07	1,96E+08
50,591	ácido-3-metil-pentanoico	1,44E+08	1,77E+09	4,05E+08	8,79E+08	4,19E+08
54,435	ácido pentanoico	-	1,05E+08	3,75E+07	4,43E+07	2,03E+07
56,001	ácido crotónico	-	8,47E+07	-	-	-
56,387	ácido isocrotónico	-	-	-	-	-
57,975	ácido-4-metil-pentanoico	-	8,89E+08	7,96E+07	1,45E+08	9,80E+07
60,414	ácido hexanoico	2,43E+07	6,28E+07	2,93E+07	2,61E+07	2,04E+07
71,798	ácido octanoico	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcóis Superiores</b>					
33,375	3-octanol	-	-	-	-	-
39,638	2-etil-1-hexanol	8,44E+07	5,79E+07	-	3,84E+07	3,65E+07
44,691	2,3-butanodiol	-	-	-	-	-
45,574	(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )- 5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	7,14E+07	-	9,91E+07	-
64,323	fenil etil álcool	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Cetonas</b>					
21,971	1-cloro-2-propanona	-	-	4,06E+08	-	-
26,858	3-hidroxi-2-butanona	6,52E+07	6,69E+07	5,08E+08	-	-
53,611	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptan-2-ona	3,54E+07	-	-	-	-
55,681	1-(4-metil fenil)-etanona	-	-	-	-	-
59,979	(E)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Azotados	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13
8,145	2,4-dimetil-benzo[h]quinolina	-	-	-	-	-
10,887	trans-4-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-2-quinolinamina	-	-	-	-	1,96E+08
11,047	7-metil-7H-dibenzo[b,g]carbazol	3,61E+09	2,19E+09	3,05E+09	-	9,12E+08
11,570	5-metil-5H-nafto[2,3-c]carbazol	2,07E+09	8,65E+08	1,29E+09	-	5,45E+08
19,062	1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pirrolidona	-	-	-	-	-
26,361	3,5-dihidroxibenzamida	-	-	-	7,02E+07	-
42,645	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	-	-	-
46,780	5-(3-aminopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona	-	-	-	-	-
49,022	5-metil-2-fenil-1H-indol	-	-	-	-	-
55,864	metoxi-fenil-oxima	-	-	-	-	-
57,704	propanamida	-	-	-	-	-
67,771	5-hidroxi-2,4-dioxo-1-imidazolidina carboxaldeído	-	-	-	-	-
73,723	4-metoxi-quinolina	-	-	-	-	-
74,985	4-bromo-2-(metil amino)tropona	1,05E+08	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13
11,096	4-alil-5-(1-naftilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol	-	1,37E+09	-	-	4,17E+08
25,580	tiocianato de metilo	5,91E+07	-	-	-	-
38,406	4-nitro-4'-cloro difenil sulfóxido	1,76E+07	-	-	-	-
44,234	dimetil sulfóxido	-	-	-	-	-
56,700	4-(metiltio)-butanonitrilo	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13
24,570	1-metil-2-(1-metiletil)-benzeno	-	-	-	-	-
35,572	<i>o</i> -isopropenil tolueno	-	-	-	-	-
36,206	2-butenil-benzeno	-	-	-	-	-
51,879	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	-	-
54,984	anetol	-	7,97E+07	-	-	-
64,342	hidroxitolueno butilado	-	-	-	-	-
75,126	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-
80,235	ácido benzenocarboxílico	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Fenóis	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13
60,499	2-cloro-fenol	3,27E+07	3,31E+07	2,47E+07	2,16E+07	1,39E+07
68,948	2-bromo-fenol	6,43E+07	5,31E+07	4,36E+07	4,39E+07	2,78E+07
70,321	fenol	1,42E+08	5,96E+08	1,61E+08	4,62E+08	1,74E+08
72,275	4-metil-fenol	5,74E+07	4,22E+07	1,15E+08	-	-
72,838	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	5,49E+07	7,10E+07	3,43E+07	-	-
75,136	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	8,62E+07	6,45E+07	-	-
76,564	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,62E+08	-	9,78E+07	1,76E+08	2,98E+08

T.R.(min)	Outros Compostos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13
19,762	D-limoneno	-	-	-	-	-
22,971	eicosano	-	-	-	-	-
26,573	1-metoxi-2-metil-propano	-	-	-	-	-
35,644	<i>p</i> -cimeneno	-	-	-	-	-
45,005	cariofileno	-	4,05E+07	-	-	-
48,094	mentol	9,33E+07	4,68E+08	-	-	-
53,562	1,5,9,9-tetrametil-2-oxatriciclo[6.4.0.0(4,8)]dodecano	-	-	-	-	-
61,835	isobutirato 1-[1-(hidroximetil)propil]butilo	-	-	-	-	-
61,839	2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil pentanoato isobutilo	-	-	-	-	-
68,517	ciclododecano	-	-	-	-	-
71,076	miristato de isopropilo	-	-	-	-	-
74,315	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	52735428	9,38E+07	40359911	-	-

**Tabela H-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo controle.

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
37,252	ácido acético	2,06E+08	3,92E+07	2,39E+07	2,62E+07	-	-	-	3,50E+07
42,547	ácido propanoico	1,21E+08	-	-	-	-	-	-	-
45,248	ácido-4-metil-3-pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
47,862	ácido butanoico	2,26E+07	6,96E+07	-	-	-	-	-	1,71E+07
57,575	ácido-4-metil-pentanoico	-	2,76E+07	-	-	-	-	-	-
59,917	ácido pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
59,928	ácido hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
73,030	ácido octanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
78,741	ácido decanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Alcenos								
23,326	(+)-3-careno	-	-	-	-	-	-	-	-
40,294	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	2,28E+07	2,36E+07
41,245	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	8,44E+07	-	-	-	-
43,448	(-)- $\alpha$ - cedreno	-	-	-	4,25E+07	-	-	-	-
48,125	1-metil-3-(2-metil-1-propenil)-ciclopentano	-	-	-	2,41E+07	-	-	-	-
48,998	dehidro-aromadendreno	-	-	-	-	-	-	-	-
54,231	2,4,4,6,6,8,8-heptametil-2-noneno	-	-	-	2,14E+07	-	-	-	-
56,142	4,5,9,10-dehidro-isolongifoleno	-	-	-	-	-	-	-	-
73,288	5-(1,1-dimetiletil)-2,3-dihidro-1,1-dimetil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Alcóis Superiores								
18,702	4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
35,681	3,7-dimetil-3-octanol	-	-	-	5,90E+07	-	-	-	-
37,982	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	-	-	-	5,88E+07	6,02E+07	-	-	3,66E+08
39,270	2-etil-1-hexanol	-	4,89E+07	2,56E+07	2,93E+07	-	-	-	-
43,382	1-octanol	-	-	-	-	-	-	-	3,61E+07
44,378	1-metil-4-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
45,624	(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	2,25E+07	2,66E+07	-
52,531	trans-2-carene-4-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
54,234	3-metil-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
65,733	4-butil-indan-5-ol	-	-	-	-	-	-	3,86E+07	-

T.R.(min)	Aldeídos	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
46,847	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
52,473	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	1,73E+07	-
56,029	4-(1-metiletil)-benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	1,32E+07
56,034	2-metil-3-fenil-propanal	-	-	-	-	-	-	1,10E+07	-
58,690	1-(1-formil etil)-4-(1-buten-3-il)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
5,816	acetona	-	-	-	-	-	-	-	-
15,898	4-heptanona	2,77E+08	1,12E+09	3,66E+08	1,71E+09	7,71E+08	3,18E+08	1,51E+09	4,02E+08
33,501	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	1,70E+07	-
40,278	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,247	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	1,51E+07	-	-	2,84E+08	1,20E+07	-	-
41,295	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	2,82E+08	5,42E+08	-	-	-	3,91E+08	7,49E+08	2,49E+08
46,461	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	-	3,56E+07	-
49,872	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	2,62E+07	4,48E+07	1,62E+07	2,32E+07	1,71E+07	1,61E+07	2,64E+07	2,43E+07
52,894	3-metil-6-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
52,899	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,347	carvona	-	1,43E+08	3,52E+07	6,82E+07	3,21E+07	2,08E+07	-	-
55,676	1-(3-metil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	1,19E+07	1,22E+07
56,598	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	-	1,73E+07	-	-	-	-
58,066	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	3,21E+07	-	-	-	-
58,112	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	1,67E+07	6,06E+07	3,08E+07	-	3,17E+07	2,41E+07	7,36E+07	3,77E+07
58,630	2,3-dihidro-3,3,4,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
70,117	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	-	3,46E+07	1,79E+07	2,25E+07	-	1,59E+07	4,27E+07	2,04E+07
75,910	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	9,05E+06

T.R.(min)	Compostos Furânicos	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
5,756	furano	1,42E+09	5,59E+08	3,86E+08	1,58E+09	3,92E+08	1,83E+08	1,42E+09	4,55E+08
8,670	2,5-dimetil-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
22,449	2-pentil-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
22,919	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	6,35E+07	3,02E+07	-	-	-	-	-	6,11E+07
32,319	2-metil-5-(metiltio)-furano	5,92E+07	8,82E+07	9,78E+07	1,11E+08	1,11E+08	3,16E+07	1,62E+08	1,36E+08
36,131	cis-linalol óxido	1,30E+08	6,42E+07	-	7,74E+07	-	-	-	-
37,889	furfural	2,94E+08	-	-	-	-	-	-	-
44,479	5-metil-2-furano carboxaldeído	7,78E+07	-	-	-	-	-	-	-
46,473	tetrahidro-2,5-dimetil-furano	2,32E+07	-	-	1,95E+07	-	-	-	-
49,640	3-furano metanol	1,10E+07	-	-	-	-	-	-	-
69,324	2,5-furano dicarboxaldeído	1,48E+08	-	-	-	-	-	-	-
84,761	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	1,05E+08	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
4,710	metanotiol	-	-	-	-	-	-	-	-
5,013	dissulfureto de carbono	1,67E+09	-	-	-	-	-	-	-
13,379	dissulfureto de dimetilo	4,58E+09	6,37E+09	5,38E+09	7,52E+09	4,52E+09	2,44E+09	9,00E+09	3,94E+09
24,005	2,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
27,858	2-metoxi-tiofeno	-	-	-	-	7,17E+07	1,58E+07	-	-
27,905	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	-	-	-	-	-	-
31,192	isotiocianato de alilo	-	-	-	-	4,45E+07	-	4,74E+07	-
31,934	trissulfureto de dimetilo	7,68E+07	1,22E+08	7,00E+07	8,16E+07	5,60E+07	3,95E+07	1,47E+08	7,11E+07
37,229	4-isotiocianato-1-buteno	-	-	-	-	-	-	6,43E+07	-
41,969	2-(metiltio)-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
51,398	2,5-dimetil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
55,128	1-decanotiol	-	-	-	-	-	-	-	1,13E+07

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
24,599	<i>p</i> -cimeno	1,03E+08	4,73E+07	5,66E+07	9,96E+07	1,93E+08	5,17E+08	2,94E+08	5,56E+08
36,151	<i>p</i> -cimeneno	-	-	4,54E+07	-	5,17E+07	6,31E+07	7,72E+07	9,28E+07
39,376	teaspirano	1,68E+08	4,47E+07	3,15E+07	3,56E+07	2,67E+07	2,51E+07	4,62E+07	1,02E+08
45,628	<i>p</i> -ment-3-eno	-	-	-	-	-	-	-	-
48,124	mentol	-	2,84E+07	-	-	-	5,93E+07	3,96E+07	2,24E+07
49,830	$\beta$ -cadineno	-	-	-	-	-	-	-	-
51,403	$\alpha$ -terpineol	-	2,08E+07	-	-	-	-	-	-
63,920	$\alpha$ -calacoreno	-	-	-	-	-	6,32E+07	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CTL1	CTL2	CTL3	CTL4	CTL5	CTL6	CTL7	CTL8
25,380	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	4,09E+07	-	-	-	-	-	-	-
34,460	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	2,96E+07	1,85E+07	-	-	-	-	-	-
35,858	(2-metil-1-propenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,125	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	1,25E+08
36,130	1-etenil-3-etil-benzeno	-	-	-	-	-	-	1,28E+08	-
39,005	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	-	1,84E+07	-	-	-	6,08E+07	-
42,826	1,2,3,4-tetrahidro-1,4,6-trimetil-naftaleno	-	2,28E+07	1,59E+07	-	-	-	-	-
51,866	4,7-dimetil-benzofurano	-	-	-	1,89E+07	1,82E+07	2,97E+07	4,09E+07	9,44E+07
53,847	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	1,27E+08	7,35E+07	6,04E+07	7,38E+07	4,69E+07	9,99E+07	7,52E+07	9,69E+07
56,636	1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,804	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	-	-	-	-	-	-	-	6,62E+07
58,060	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,664	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	3,96E+07	-	-
69,715	1,6-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
71,362	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	-	-	-	6,04E+07	-	-	-	-
76,282	1,6,7-trimethyl-naphthalene	-	-	-	-	-	-	1,35E+07	1,11E+07
77,570	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	1,17E+08	2,86E+08	4,72E+08	2,81E+08	2,93E+08	2,44E+08	-	-
82,795	ácido benzenocarboxílico	-	-	-	-	-	-	-	2,65E+07
83,211	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ésteres</b>	<b>CTL1</b>	<b>CTL2</b>	<b>CTL3</b>	<b>CTL4</b>	<b>CTL5</b>	<b>CTL6</b>	<b>CTL7</b>	<b>CTL8</b>
49,803	hexanoato de hexilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,642	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	4,37E+07	-	4,47E+07	4,26E+07	-	5,35E+07
68,251	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	-	-	-	-	-	-	-	-
86,009	ftalato isobutil butilo	-	-	3,36E+08	-	1,96E+08	2,65E+07	-	-
<b>T.R.(min) Fenóis</b>									
60,489	2-cloro-fenol	2,93E+07	3,92E+07	2,85E+07	3,90E+07	3,57E+07	3,55E+07	4,00E+07	4,99E+07
60,676	2-metoxi-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
68,850	2-bromo-fenol	5,78E+07	1,30E+08	1,09E+08	1,11E+08	1,06E+08	9,81E+07	1,58E+08	1,32E+08
70,781	fenol	7,31E+07	9,26E+07	8,88E+07	7,47E+07	6,24E+07	6,49E+07	9,29E+07	8,83E+07
73,825	4-metil-fenol	6,89E+07	1,91E+08	1,34E+08	2,18E+08	7,49E+07	6,57E+07	8,79E+07	8,43E+07
74,678	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	5,96E+07	1,03E+08	9,99E+07	1,15E+08	8,61E+07	4,50E+07	4,55E+07	8,21E+07
77,559	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	2,45E+08	2,33E+08
79,159	p-tert-butil-fenol	1,24E+08	1,44E+08	4,50E+08	2,44E+08	2,18E+08	1,29E+08	1,13E+08	1,10E+08
79,666	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	-	2,63E+08	8,42E+07	2,93E+08	2,16E+08	6,44E+07	5,38E+07	4,48E+07
<b>T.R.(min) Outros Compostos</b>									
8,028	cloreto de metileno	-	1,45E+09	1,35E+09	5,55E+08	5,19E+08	6,77E+08	4,25E+08	4,22E+08
19,080	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	-	-	-	-
27,878	4-metil-2-tiazolamina	-	-	-	-	-	-	-	-
37,280	2,4-dimetil-tiazol	-	-	-	-	4,17E+07	-	-	-
43,238	furoato de metanotiol	-	-	-	-	-	-	-	-
43,387	octil-ciclopropano	-	-	-	-	-	-	-	-
46,026	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-	1,12E+07	-	-
46,242	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-
47,618	2-etil-3-metoxi pirazina	-	-	-	-	-	-	-	-
51,393	2-tiofenocarboxaldeído	-	-	-	-	-	-	1,71E+07	-
54,772	4,5-dihidro-2-metil-1H-imidazol	1,97E+07	-	-	-	-	-	-	-
55,770	salicilato de metilo	-	-	-	-	-	-	-	-
56,806	2-[2-piridil]-ciclohexanol	-	-	-	3,42E+07	-	-	-	-
71,370	Triciclazol	-	-	1,79E+07	-	-	1,30E+07	-	-
75,124	4-(1,1-dimetil-2-propiniloxi)-tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
75,909	1-metil-4(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-
75,911	4-(4-metil fenil)-1H-1,2,3-triazol	-	-	-	-	-	-	-	-
83,213	4-metil-benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	2,36E+07
86,007	Eicosano	-	-	-	-	-	-	-	-
86,010	ftalato didodecilo	-	-	-	-	-	-	2,60E+07	-

**Tabela H-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo controlo (continuação).

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CTL9	CTL10	CTL11	CTL12	CTL13	CTL14	CTL15	CTL16
37,252	ácido acético	2,68E+07	5,51E+07	3,41E+07	3,96E+07	1,15E+08	1,06E+08	1,22E+08	6,12E+07
42,547	ácido propanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
45,248	ácido-4-metil-3-pentanoico	2,95E+07	-	-	-	-	-	4,13E+07	-
47,862	ácido butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
57,575	ácido-4-metil-pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
59,917	ácido pentanoico	-	-	-	1,73E+07	-	-	-	-
59,928	ácido hexanoico	-	-	1,87E+07	-	-	-	-	-
73,030	ácido octanoico	-	-	-	7,32E+06	-	-	1,72E+07	1,24E+07
78,741	ácido decanoico	-	-	-	-	2,10E+08	2,14E+08	1,74E+08	7,88E+07
T.R.(min)	Alcenos								
23,326	(+)-3-careno	-	-	-	-	-	-	1,42E+08	-
40,294	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
41,245	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	-	-	-	1,11E+08	3,77E+07
43,448	(-)- $\alpha$ - cedreno	-	-	-	-	1,53E+08	1,05E+08	-	-
48,125	1-metil-3-(2-metil-1-propenil)-ciclopentano	-	-	-	-	-	-	-	-
48,998	dehidro-aromadendreno	-	-	-	-	-	8,51E+07	-	-
54,231	2,4,4,6,6,8,8-heptametil-2-noneno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,142	4,5,9,10-dehidro-isolongifoleno	-	-	-	-	-	4,32E+07	-	-
73,288	5-(1,1-dimetiletil)-2,3-dihidro-1,1-dimetil-1H-indeno	-	-	-	-	-	1,37E+07	-	-
T.R.(min)	Alcóis Superiores								
18,702	4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	2,20E+08	-	1,32E+08	-
35,681	3,7-dimetil-3-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-
37,982	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	2,99E+08	-	3,85E+07	-	3,49E+08	1,41E+09	2,03E+08	-
39,270	2-etil-1-hexanol	-	-	1,94E+07	-	-	-	-	-
43,382	1-octanol	3,77E+07	-	-	-	-	-	-	-
44,378	1-metil-4-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	4,91E+07	-	-	-	6,57E+07	-	7,30E+07	-
45,624	(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	2,29E+08
52,531	trans-2-carena-4-ol	-	-	-	-	-	-	6,60E+07	-
54,234	3-metil-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	-	-	2,16E+07	-
65,733	4-butil-indan-5-ol	-	5,64E+07	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Aldeídos	CTL9	CTL10	CTL11	CTL12	CTL13	CTL14	CTL15	CTL16
46,847	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	2,19E+07	-	-	-	-	-	-
52,473	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
56,029	4-(1-metiletil)-benzaldeído	-	1,89E+07	-	-	-	-	-	-
56,034	2-metil-3-fenil-propanal	-	-	1,39E+07	-	-	-	-	1,78E+07
58,690	1-(1-formil etil)-4-(1-buten-3-il)-benzeno	-	-	-	-	1,03E+08	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CTL9	CTL10	CTL11	CTL12	CTL13	CTL14	CTL15	CTL16
5,816	acetona	-	-	-	-	-	-	-	8,08E+09
15,898	4-heptanona	8,98E+08	-	-	5,17E+08	1,10E+09	2,28E+09	6,07E+08	1,41E+08
33,501	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
40,278	1-(2-furanil)-etanona	2,70E+07	-	-	-	-	-	-	-
41,247	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	3,95E+07	-	-	-	-	-	-
41,295	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	2,53E+08	1,77E+09	1,77E+08	-	2,51E+09	3,66E+08	4,94E+08	3,55E+08
46,461	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	4,32E+07	-	-	-	-	-	-	-
49,872	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	3,21E+07	3,75E+07	2,65E+07	1,46E+07	-	-	8,55E+07	-
52,894	3-metil-6-(1-metiletil)-2-ciclohexen-1-ona	-	2,35E+07	-	-	-	-	-	-
52,899	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	9,34E+07
53,347	carvona	-	1,42E+08	3,46E+07	3,29E+07	2,28E+08	9,36E+07	-	5,42E+07
55,676	1-(3-metil fenil)-etanona	-	-	1,76E+07	1,35E+07	-	4,74E+07	3,98E+07	3,23E+07
56,598	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	4,96E+07	-	-	-
58,066	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	4,22E+07	4,61E+07
58,112	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	-	9,48E+07	3,10E+07	-	7,91E+07	7,51E+07	1,14E+08	3,99E+07
58,630	2,3-dihidro-3,3,4,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	9,87E+07	-	-
70,117	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	1,81E+07	7,10E+07	1,90E+07	1,30E+07	6,65E+07	7,13E+07	7,13E+07	3,35E+07
75,910	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	3,85E+07	2,80E+07	2,51E+07

<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Furânicos</b>	<b>CTL9</b>	<b>CTL10</b>	<b>CTL11</b>	<b>CTL12</b>	<b>CTL13</b>	<b>CTL14</b>	<b>CTL15</b>	<b>CTL16</b>
5,756	furano	2,57E+09	2,14E+09	5,31E+08	4,96E+08	2,66E+09	2,33E+09	2,22E+09	5,60E+08
8,670	2,5-dimetil-furano	7,42E+08	-	-	-	-	-	-	-
22,449	2-pentil-furano	-	-	-	-	-	6,64E+07	-	-
22,919	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	7,60E+07	1,44E+08	-	-	-	-	-	-
32,319	2-metil-5-(metiltio)-furano	2,43E+08	2,22E+08	1,17E+08	1,01E+08	-	4,60E+08	2,12E+08	2,95E+08
36,131	cis-linalol óxido	-	-	-	-	-	-	-	-
37,889	furfural	-	-	-	-	-	-	-	-
44,479	5-metil-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
46,473	tetrahidro-2,5-dimetil-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
49,640	3-furano metanol	1,34E+07	-	-	-	-	-	-	-
69,324	2,5-furano dicarboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
84,761	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Sulfurados</b>								
4,710	metanotiol	-	-	-	-	1,41E+09	-	1,83E+09	1,20E+09
5,013	dissulfureto de carbono	-	7,08E+08	-	-	-	-	-	-
13,379	dissulfureto de dimetilo	1,06E+10	6,19E+09	3,80E+09	3,33E+09	6,00E+09	3,80E+09	3,66E+09	2,92E+09
24,005	2,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	1,58E+08	-
27,858	2-metoxi-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
27,905	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	5,29E+07	-	-	-	-	-
31,192	isotiocianato de alilo	-	-	-	-	-	-	-	-
31,934	trissulfureto de dimetilo	1,32E+08	1,76E+08	8,26E+07	8,45E+07	5,05E+08	2,04E+08	2,87E+08	1,45E+08
37,229	4-isotiocianato-1-buteno	-	-	-	-	-	-	-	-
41,969	2-(metiltio)-tiofeno	3,93E+07	-	2,24E+07	3,20E+07	-	-	-	-
51,398	2,5-dimetil-tiofeno	-	-	1,60E+07	-	-	-	-	-
55,128	1-decanotiol	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Compostos Terpénicos</b>								
24,599	<i>p</i> -cimeno	7,76E+08	7,91E+08	8,43E+08	4,81E+08	3,10E+08	1,55E+08	1,06E+09	4,59E+08
36,151	<i>p</i> -cimeneno	1,13E+08	2,33E+08	9,06E+07	9,08E+07	5,99E+08	2,11E+08	1,65E+09	8,05E+08
39,376	teaspirano	3,49E+07	1,49E+08	1,96E+07	2,69E+07	-	3,12E+08	1,32E+08	1,48E+08
45,628	<i>p</i> -ment-3-eno	-	6,45E+07	-	-	-	8,31E+07	-	-
48,124	mentol	-	1,45E+08	2,73E+07	2,08E+07	1,09E+08	6,37E+07	6,35E+07	2,49E+08
49,830	$\beta$ -cadineno	-	-	-	-	-	-	-	7,11E+07
51,403	$\alpha$ -terpineol	5,00E+07	-	-	2,10E+07	6,44E+07	-	4,09E+07	2,65E+07
63,920	$\alpha$ -calacoreno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CTL9	CTL10	CTL11	CTL12	CTL13	CTL14	CTL15	CTL16
25,380	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
34,460	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
35,858	(2-metil-1-propenil)-benzeno	1,12E+08	1,34E+08	9,36E+07	9,21E+07	-	2,62E+08	-	-
36,125	4-etenil-1,2-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,130	1-etenil-3-etil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
39,005	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
42,826	1,2,3,4-tetrahidro-1,4,6-trimetil-naftaleno	-	-	1,42E+07	-	-	-	-	-
51,866	4,7-dimetil-benzofurano	6,86E+07	6,06E+07	3,55E+07	3,75E+07	8,25E+07	6,77E+07	9,66E+07	1,18E+08
53,847	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	1,40E+08	1,73E+08	6,21E+07	2,92E+07	9,98E+07	1,58E+08	1,36E+08	9,75E+07
56,636	1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	8,94E+07	-
56,804	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	-	-	-	-	4,36E+07	3,83E+07	-	-
58,060	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	6,30E+07	-	-	-	-	-	-	-
58,664	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
69,715	1,6-dimetil-naftaleno	-	1,49E+07	1,10E+07	-	1,46E+07	1,49E+07	1,79E+07	1,46E+07
71,362	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
76,282	1,6,7-trimethyl-naphthalene	1,67E+07	5,98E+07	-	-	8,18E+07	4,95E+07	4,71E+07	5,50E+07
77,570	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-
82,795	ácido benzenocarboxílico	-	6,32E+07	1,24E+08	-	-	-	-	-
83,211	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	3,90E+07	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Ésteres</b>									
49,803	hexanoato de hexilo	-	-	-	-	1,73E+08	1,22E+08	-	-
61,642	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	-	5,79E+07	5,48E+07	-	-	-
68,251	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	-	-	-	-	2,28E+07	-	-	-
86,009	ftalato isobutil butilo	2,62E+07	1,00E+08	8,91E+07	1,75E+07	-	7,89E+07	4,23E+07	5,75E+07

T.R.(min)	Fenóis	CTL9	CTL10	CTL11	CTL12	CTL13	CTL14	CTL15	CTL16
60,489	2-cloro-fenol	3,74E+07	4,06E+07	4,82E+07	4,84E+07	5,25E+07	6,45E+07	5,27E+07	5,80E+07
60,676	2-metoxi-fenol	-	5,36E+07	-	-	-	-	-	-
68,850	2-bromo-fenol	1,38E+08	1,74E+08	1,52E+08	1,28E+08	1,34E+08	1,59E+08	1,19E+08	1,49E+08
70,781	fenol	7,78E+07	1,52E+08	1,03E+08	7,15E+07	1,12E+08	1,15E+08	8,41E+07	1,07E+08
73,825	4-metil-fenol	2,38E+07	1,36E+08	8,75E+07	6,41E+07	2,57E+08	3,57E+08	1,57E+08	1,09E+08
74,678	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	1,13E+08	7,82E+07	7,86E+07	4,87E+07	2,29E+08	1,69E+08	1,04E+08	9,37E+07
77,559	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	2,03E+08	2,65E+08	3,36E+08	2,60E+08	4,95E+08	4,01E+08	3,46E+08	3,64E+08
79,159	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,54E+08	2,18E+08	1,85E+08	1,20E+08	2,33E+08	2,84E+08	1,46E+08	2,15E+08
79,666	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	8,16E+07	9,03E+07	8,40E+07	4,75E+07	6,40E+08	3,39E+08	4,58E+08	2,35E+08

T.R.(min)	Outros Compostos	CTL9	CTL10	CTL11	CTL12	CTL13	CTL14	CTL15	CTL16
8,028	cloreto de metileno	4,85E+08	6,82E+08	6,07E+08	6,44E+08	3,81E+09	4,25E+09	1,58E+09	2,19E+09
19,080	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	2,46E+08	-	-	-	-	-	-	-
27,878	4-metil-2-tiazolamina	8,60E+07	-	-	-	-	-	-	-
37,280	2,4-dimetil-tiazol	-	-	-	-	-	-	-	-
43,238	furoato de metanotiol	-	-	-	-	-	-	8,20E+07	-
43,387	octil-ciclopropano	-	-	-	-	-	-	-	6,58E+07
46,026	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-
46,242	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	3,11E+07	-
47,618	2-etil-3-metoxi pirazina	6,75E+07	-	-	-	-	-	-	-
51,393	2-tiofenocarboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
54,772	4,5-dihidro-2-metil-1H-imidazol	-	-	-	-	-	-	-	-
55,770	salicilato de metilo	-	4,17E+07	-	-	7,08E+07	-	-	-
56,806	2-[2-piridil]-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-
71,370	triciclazol	-	2,76E+07	2,29E+07	1,61E+07	4,88E+07	7,62E+07	3,66E+07	2,93E+07
75,124	4-(1,1-dimetil-2-propiniloxi)-tolueno	-	1,65E+07	-	-	-	-	-	-
75,909	1-metil-4(1H)-quinolinona	-	-	4,71E+07	-	-	-	-	-
75,911	4-(4-metil fenil)-1H-1,2,3-triazol	-	-	-	1,43E+07	-	-	-	-
83,213	4-metil-benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
86,007	eicosano	-	-	-	-	2,36E+08	-	-	-
86,010	ftalato didodecilo	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela I-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro da mama.

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
37,608	ácido acético	1,17E+07	9,90E+06	5,71E+06	3,21E+06	4,42E+06	-	3,69E+06	4,75E+06
42,949	ácido propanoico	1,58E+06	2,24E+06	1,45E+06	-	-	-	-	-
48,228	ácido butanoico	6,04E+05	1,22E+06	-	-	-	-	-	7,04E+05
50,611	ácido-2-metil-hexanoico	-	-	-	-	-	1,33E+06	-	-
50,617	ácido-2-metil-butanoico	4,19E+06	4,42E+06	1,87E+06	-	-	-	-	1,60E+06
57,932	ácido-4-metil-pentanoico	1,72E+06	8,47E+05	-	-	-	-	-	-
60,097	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-	-	-	-
60,364	ácido hexanoico	1,35E+06	2,26E+06	2,07E+06	1,90E+06	-	8,21E+05	8,45E+05	6,49E+05
67,964	ácido heptanoico	-	1,15E+06	-	-	-	-	-	-
71,778	ácido octanoico	3,24E+06	2,76E+06	2,30E+06	1,66E+06	1,81E+06	1,10E+06	8,16E+05	9,37E+05
73,978	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	-	2,73E+06	-
76,113	ácido decanoico	5,03E+06	3,27E+06	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Alcenos								
11,541	1,3-dimetil-1-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
18,552	2-careno	2,19E+06	4,05E+06	1,03E+06	-	-	-	-	-
18,608	(+)-4-careno	-	-	-	-	3,05E+06	-	-	-
19,563	3-etenil-1,2-dimetil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
23,026	1,3,5-tris(metileno)-cicloheptano	-	-	-	-	-	-	-	-
40,328	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	6,93E+05	1,35E+06	-	-	-
43,306	(-)- $\alpha$ -cedreno	-	-	7,49E+05	-	-	-	-	-
48,879	$\alpha$ -longipineno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,166	$\beta$ -himacaleno	-	-	-	-	1,19E+06	-	-	-
49,503	1,3-cicloheptadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,794	(-)-isoleveno	-	-	1,65E+06	-	2,89E+06	-	-	-
51,670	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
53,154	1-metil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,553	dehidro-aromadendreno	-	-	-	-	1,92E+06	-	-	-
57,171	neoisolongifoleno	-	1,21E+06	-	-	-	-	-	4,11E+05
57,184	epizonareno	-	-	-	-	-	4,02E+05	9,79E+05	-
58,126	(+/-)-1-metil-3-(1-metiletenil)-ciclohexeno	-	-	-	1,73E+06	-	-	-	-
58,210	3,8- <i>p</i> -mentadieno	-	-	-	-	1,64E+06	-	-	-
61,182	1-noneno	-	-	-	-	-	-	-	-
65,094	$\beta$ -patchouleno	-	-	-	-	-	-	1,16E+06	-
73,155	eudesma-3,7(11)-diene	-	-	-	-	2,79E+06	-	-	-

T.R.(min)	Alcois Superiores	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
21,572	3-metil-1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-
30,015	2-metil-2-octanol	-	1,38E+06	-	-	-	-	1,04E+06	-
35,902	3,7-dimetil-3-octanol	-	-	-	-	-	-	8,16E+06	-
38,125	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-ciclohexano metanol	-	-	-	-	-	-	-	-
38,219	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	-	8,81E+06	7,20E+06	-	5,89E+06	-	4,28E+06	-
38,239	2-metil-6-metileno-2-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-
39,465	2-etil-1-hexanol	1,55E+06	1,68E+06	3,94E+06	-	1,18E+06	-	9,29E+05	1,02E+06
44,966	2,3-butanodiol	-	-	-	-	-	-	-	-
45,855	(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metil etil)-ciclohexanol	-	1,24E+06	5,86E+06	1,10E+06	7,58E+06	-	-	-
49,326	2,6-dimetil-5,7-octadien-2-ol	9,20E+05	-	-	-	-	-	-	-
55,200	2-butil-1-octanol	-	7,53E+05	-	-	-	-	-	-
57,377	2-metil-1-decanol	-	9,90E+05	-	-	-	-	-	-
58,694	4-butil-indan-5-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
61,149	1-undecanol	8,88E+05	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Aldeidos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
21,850	(E)-2-hexenal	1,25E+06	-	-	-	-	-	-	-
38,177	(+,-)-1,3,3-trimetil-ciclohex-1-ene-4-carboxaldeido	-	-	-	7,63E+06	-	-	-	-
46,963	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeido	-	-	-	1,25E+06	1,10E+06	-	-	-
47,227	(1R)-(-)-mirtenal	-	-	-	-	-	-	-	-
47,407	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeido	9,92E+05	-	-	-	-	-	-	-
52,013	2-metil-3-fenil-2-propenal	1,50E+06	-	-	-	-	-	-	-
52,686	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeido	-	1,79E+06	-	-	-	-	-	-
56,200	2-metil-3-fenil-propanal	8,70E+05	1,33E+06	1,18E+06	4,86E+05	1,53E+06	-	-	-
56,243	4-(1-metiletil)-benzaldeido	-	-	-	-	-	3,04E+05	-	-
64,019	lilial	-	-	-	-	-	4,85E+05	-	5,34E+05

T.R.(min)	Cetonas	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
11,515	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
16,032	4-heptanona	1,54E+07	3,73E+07	2,77E+07	5,94E+07	2,09E+07	3,08E+07	2,78E+07	1,92E+07
19,490	2-heptanona	-	-	-	2,33E+06	8,23E+05	-	-	-
33,532	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	3,60E+05	5,75E+05	-	-	-
37,285	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	5,37E+05	-	3,10E+06	1,50E+07	7,51E+05	-
38,027	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
39,092	cis-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	1,67E+06	-	-	-
40,468	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,269	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	7,71E+06	1,86E+07	2,99E+07	1,72E+07	2,31E+07	-	6,16E+06	5,35E+06
41,436	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	1,30E+07	-	1,92E+07	-	-	2,42E+06	-	-
41,468	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	2,66E+07	8,59E+06	3,35E+06	5,93E+06
43,652	6,6-dimetil-2-metileno-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
45,404	2-ciclopentene-1,4-diona	1,12E+06	-	-	-	-	-	-	-
46,512	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,728	dihidro-5,5-dimetil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,960	tetrahidro-2H-piran-2-ona	1,28E+06	-	-	-	-	-	-	-
47,839	butirolactona	-	-	-	-	-	8,72E+05	-	-
49,013	acetofenona	-	-	-	-	-	-	-	4,18E+05
50,137	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	3,23E+06	2,16E+06	9,62E+05	5,48E+05	2,27E+06	5,76E+05	6,23E+05	4,47E+05
50,349	2-metileno-5-(1-metil etil)-ciclohexanona	-	1,18E+06	-	-	-	-	-	-
53,095	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	-	1,77E+06	2,34E+06	1,28E+06	3,67E+06	-	-	-
53,465	3,4-dimetil-2,5-furandiona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,540	carvona	-	4,73E+06	6,57E+06	1,56E+06	3,15E+06	2,03E+06	2,91E+06	9,09E+05
55,027	2(5H)-furanona	1,93E+05	-	-	-	-	-	-	-
55,880	1-(3-metil fenil)-etanona	-	-	9,36E+05	-	-	-	4,66E+05	4,04E+05
56,086	1-(3,4-dimetil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
56,874	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
58,181	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2-butanona	-	2,30E+06	-	-	-	-	-	-
58,626	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
58,371	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	1,47E+06	2,83E+06	3,56E+06	1,89E+06	4,82E+06	4,62E+05	5,01E+05	4,40E+05
69,804	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	2,91E+06	4,59E+06	3,07E+06	3,96E+06	6,63E+06	3,81E+05	4,88E+05	2,86E+05
70,661	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	2,31E+06	-	-	-	-	-	-	-
72,782	2,3-dihidro-3,3,5,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	-	1,27E+06	1,10E+06	-	-	-	-	-
73,626	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
76,796	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	1,52E+06	2,30E+06	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Furânicos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
5,582	furano	4,26E+07	1,05E+08	4,00E+07	1,34E+08	3,45E+07	3,38E+07	4,44E+07	3,54E+07
8,684	2,5-dimetil-furano	-	-	2,94E+07	-	-	-	-	-
12,588	2,3,5-trimetil-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
23,066	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	6,78E+06	2,81E+06	3,22E+06	1,28E+06	3,88E+06	-	-	-
32,502	2-metil-5-(metiltio)-furano	3,04E+06	1,39E+06	3,89E+06	6,17E+06	3,03E+06	1,41E+06	2,66E+06	3,38E+06
36,356	cis-linalol óxido	1,37E+07	1,39E+07	-	4,71E+06	1,12E+07	-	-	-
37,994	3-furaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
38,017	furfural	6,78E+06	2,28E+06	-	-	-	-	-	-
44,685	5-metil-2-furano carboxaldeído	2,76E+06	1,91E+06	1,58E+06	-	-	-	-	-
49,924	2-furano metanol	-	-	-	1,36E+06	-	2,69E+05	4,11E+05	-
69,281	2,5-furano dicarboxaldeído	3,01E+06	3,20E+06	2,09E+06	-	-	-	-	-
81,960	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	1,43E+06	5,96E+06	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
4,709	metanotiol	8,56E+07	-	8,40E+07	1,02E+08	7,35E+07	-	-	-
13,463	dissulfureto de dimetilo	9,83E+07	1,38E+08	1,59E+08	2,00E+08	1,12E+08	2,69E+08	2,38E+08	1,56E+08
23,766	3,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	1,48E+06	1,13E+06	-	-	-
27,845	5-metil-2(5H)-tiofenona	1,07E+06	-	-	-	-	-	-	-
27,930	2-metoxi-tiofeno	-	-	-	-	-	1,15E+06	1,76E+06	1,53E+06
30,182	2-metoxi-5-metil-tiofeno	5,36E+05	5,23E+05	5,91E+05	5,85E+05	-	-	-	-
31,274	isotiocianato de alilo	-	2,81E+06	7,27E+05	-	3,48E+06	-	-	-
32,100	trissulfureto de dimetilo	2,57E+06	3,00E+06	5,64E+06	3,71E+06	4,73E+06	1,29E+06	3,18E+06	2,02E+06
37,379	4-isotiocianato-1-buteno	-	-	-	-	-	-	-	-
40,603	6-metoxi-2-metil-benzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-
63,493	dimetil sulfona	-	-	-	-	-	-	-	-
69,046	S-metil metano tiosulfonato	-	-	-	-	-	3,38E+06	3,89E+06	2,19E+06
69,082	1-isotiocianato-3-(metiltio)-propano	-	2,25E+06	-	-	-	-	-	-
70,579	2,7-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
19,738	limoneno	1,24E+06	-	-	-	-	-	-	-
19,784	(R)-1-metil-5-(1-metil etenil)ciclohexeno	-	-	-	-	1,98E+06	-	-	-
20,608	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-
22,965	γ-terpineno	-	-	-	-	1,58E+06	-	-	-
24,756	p-cimeno	9,43E+06	1,36E+07	1,65E+07	4,05E+06	2,69E+07	2,29E+06	4,62E+06	8,74E+05
35,850	p-cimeno	2,20E+06	1,64E+07	4,89E+06	3,03E+06	8,13E+06	1,58E+06	3,14E+06	3,03E+06
39,651	teaspirano	1,59E+06	4,11E+06	1,22E+06	2,86E+06	4,35E+06	-	1,67E+06	1,06E+06
43,057	linalool	1,57E+06	-	-	-	-	-	-	-
46,116	terpinen-4-ol	-	1,04E+06	1,28E+06	-	1,57E+06	-	-	-
48,369	mentol	-	4,53E+06	2,20E+07	1,54E+06	1,64E+07	2,96E+06	3,90E+06	1,71E+06
50,732	α-amorfenol	-	-	-	-	-	-	-	-
51,644	α-terpineol	1,86E+06	1,41E+06	1,68E+06	-	1,57E+06	-	-	-
64,068	α-calacoreno	1,06E+06	-	9,82E+05	-	3,66E+06	-	-	-
72,596	p-cimen-7-ol	-	-	1,99E+06	-	-	-	-	-
74,393	timol	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Derivados Benzénicos								
29,139	1,2,3-trimetil-benzeno	4,09E+05	4,59E+05	8,84E+05	6,70E+05	5,01E+05	-	-	-
33,159	tolueno	2,06E+06	1,69E+06	1,47E+06	-	-	-	-	-
34,634	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	7,73E+05	1,33E+06	1,01E+06	3,87E+05	9,17E+05	-	-	-
34,725	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
34,863	2-(2-butenil)-1,3,5-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	5,42E+05
36,169	3,5-dimetil ciclobutabenzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,219	o-isopropenil tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,236	1-etenil-4-etil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,402	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
38,824	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	-	-	1,02E+06	-	-	-	-
38,903	1-metil-2-(1-metiletil) benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
43,753	1-etenil-4-(2-metilpropil)-benzeno	-	3,75E+06	1,36E+06	-	1,48E+06	-	-	-
47,619	2,5-dimetil-1,4-benzenodiol	-	-	-	-	-	-	-	-
48,612	2-metoxi-1,3,4-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
52,000	4,7-dimetil-benzofurano	-	2,70E+06	1,59E+06	2,11E+06	4,83E+06	1,65E+06	1,73E+06	1,51E+06
54,007	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	5,07E+06	8,33E+06	3,00E+06	1,26E+07	9,01E+06	6,56E+05	1,06E+06	1,45E+06
55,690	1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metil-benzeno	-	-	5,69E+05	1,50E+06	4,65E+06	-	-	-
56,083	1-etil-4-(1-metil etil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,485	1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	1,85E+06	-	-	-	-
56,903	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	1,95E+06	-	-	1,85E+06	-	-	7,54E+05	-
58,217	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos (continuação)	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
58,600	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,695	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,812	1,3,5-trimetil-2-(1,2-propadienil)-benzeno	-	-	-	9,59E+05	-	-	-	-
59,986	α,α-4-trimetil-benzeno metanol	-	-	-	-	-	-	-	-
64,009	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	-	2,96E+06	-	-	-	-	-	-
64,480	1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	1,27E+06	-	6,06E+05	-
64,744	4-isopropil tolueno	-	-	-	6,44E+05	-	-	-	-
69,494	1,7-dimetil-naftaleno	-	1,25E+06	9,33E+05	8,08E+05	1,25E+06	-	4,59E+05	3,41E+05
71,543	9-metil-5-octahidro fenanatraceno	-	-	-	-	1,82E+06	-	-	-
73,638	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
74,037	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	1,88E+06	3,80E+06	4,11E+06	2,19E+06	-	-	-
74,223	2,4-dietil-1-metil-benzeno	9,28E+06	-	-	-	-	-	-	-
74,227	3,5-dimetil-1-(fenil metil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
74,231	1,1'-metilenebis[4-metil-benzeno]	-	-	-	-	-	-	-	-
74,295	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	-	-	2,99E+06	2,25E+06	-	-	-
75,070	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	2,66E+06	2,00E+06	2,13E+06	2,07E+07	-	1,28E+06	-
79,179	1-cloro-4-(2-fenil etenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	1,56E+06
79,993	ácido benzenocarboxílico	3,82E+06	4,85E+06	1,71E+06	3,90E+06	1,28E+06	4,35E+06	4,00E+06	3,04E+06
80,314	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Ésteres	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
6,981	acetato de etilo	-	-	-	-	-	-	-	-
46,708	hexanoato de hexilo	6,08E+06	6,72E+06	1,90E+06	5,38E+06	6,49E+06	-	-	-
49,921	benzoato de etilo	1,74E+06	1,94E+06	1,98E+06	-	-	-	-	-
61,404	2-metil-propanoato 3-hidroxi-2,4,4-trimetilpentilo	-	-	-	-	6,04E+05	-	-	-
61,427	2-metil propanoato de hexilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,704	anidrido butírico	-	-	-	-	-	-	-	-
61,842	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	1,23E+06	2,45E+06	-	1,23E+06	3,10E+06	5,58E+05	7,22E+05	8,78E+05
64,427	acetato de 5-isopropil-2-metilfenetilo	-	-	-	2,63E+06	-	-	-	-
68,237	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	-	-	-	-	-	-	-	-
82,922	ftalato diisobutilo	-	-	-	-	-	-	-	-
83,075	ftalato butil octilo	-	-	1,80E+06	1,76E+06	3,01E+06	-	-	-

T.R.(min)	Fenóis	CM 1	CM 2	CM 3	CM 4	CM 5	CM 6	CM 7	CM 8
47,586	2-metoxi-4-metil-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
60,572	2-cloro-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
61,008	2-metoxi-fenol	2,94E+05	1,02E+06	-	-	7,26E+05	2,13E+05	8,15E+05	5,51E+05
61,018	mequinol	-	-	3,36E+05	-	-	-	-	-
68,984	4-bromo-fenol	7,58E+05	-	1,59E+06	1,12E+06	2,27E+06	-	-	-
70,347	fenol	4,11E+06	4,75E+06	3,61E+06	3,80E+06	5,39E+06	3,46E+06	3,02E+06	3,07E+06
72,292	4-metil-fenol	4,98E+06	1,30E+07	6,99E+06	1,28E+07	1,37E+07	3,88E+06	3,77E+06	5,33E+06
72,844	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	2,16E+06	-	-	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	2,46E+06	2,27E+06	1,72E+06	2,55E+06	1,16E+06	1,54E+06	1,16E+06
74,403	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-	-	1,39E+06	-
74,988	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	-	1,90E+06	1,62E+06	2,24E+06	-	-	1,35E+06
75,142	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	1,61E+07	1,45E+07	-	5,18E+06	-	4,88E+06	4,72E+06	6,75E+06
76,580	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,32E+07	1,70E+07	1,23E+07	1,10E+07	1,52E+07	7,85E+06	7,68E+06	9,59E+06
76,966	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	1,75E+06	-	-	-	-
T.R.(min)	Outros Compostos								
8,060	cloreto de metileno	-	-	-	-	-	-	-	-
12,591	3,4,5-trimetil pirazol	-	-	-	-	-	-	-	-
18,791	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	4,51E+06	-	-	-
30,800	2-etil-1,3-dimetil ciclohexano	-	-	-	-	1,26E+06	-	-	-
36,360	$\alpha$ -metil- $\alpha$ -[4-metil-3-pentenil] oxirano metanol	-	-	-	-	-	-	-	-
40,720	4-nitroso-ácido benzoico-etil ester	-	-	-	1,61E+06	9,18E+05	-	-	-
40,766	(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	3,68E+05	1,80E+06	-	-	-	-	-	-
42,138	decahidro-naftaleno	-	-	-	-	-	-	1,76E+06	-
42,668	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	-	-	-	-	-	1,65E+06
46,329	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	1,28E+06	1,66E+06	-	9,99E+05	8,29E+05	-	-	-
46,365	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-	1,69E+07	-	-
46,424	benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	5,89E+05
54,563	1,1'-oxibis-octano	-	-	-	-	-	-	-	-
55,681	metoxi-fenil-oxima	-	-	-	-	-	-	-	-
61,149	octil-ciclopropano	-	-	-	-	6,90E+05	-	-	-
61,770	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	-	-	-	-	-	-	-	-
64,828	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
72,782	1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-fenil-piridina	-	-	-	1,32E+06	1,33E+06	-	-	-
73,717	7-metoxi-quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-
73,723	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-
73,727	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	-	2,69E+06	3,56E+06	2,27E+06	3,49E+06	-	-	-
74,501	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	-	-	-	1,87E+06	-	-
75,028	4-bromo-2-(metilamino)tropona	-	-	-	-	-	-	-	-
75,036	2-bromobenzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-
80,473	indol	-	-	-	-	1,68E+06	-	-	-
82,916	ftalato isobutil octilo	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela I-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro da mama (continuação).

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
37,608	ácido acético	4,09E+06	4,04E+06	2,68E+06	3,65E+06	2,47E+06	8,61E+05	-	-
42,949	ácido propanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
48,228	ácido butanoico	-	-	-	6,85E+05	-	-	-	-
50,611	ácido-2-metil-hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
50,617	ácido-2-metil-butanoico	-	5,08E+06	1,78E+06	2,51E+06	-	-	-	-
57,932	ácido-4-metil-pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
60,097	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-	-	-	-
60,364	ácido hexanoico	1,03E+06	5,14E+06	2,67E+06	1,56E+06	-	-	-	-
67,964	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
71,778	ácido octanoico	-	1,39E+06	7,38E+05	-	-	-	-	-
73,978	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
76,113	ácido decanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Alcenos								
11,541	1,3-dimetil-1-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
18,552	2-careno	-	-	-	-	-	-	-	-
18,608	(+)-4-careno	-	-	-	-	-	-	-	-
19,563	3-etenil-1,2-dimetil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
23,026	1,3,5-tris(metileno)-cicloheptano	-	-	-	-	-	-	-	-
40,328	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	-	-	-	-	-
43,306	(-)- $\alpha$ -cedreno	-	-	-	-	-	-	-	-
48,879	$\alpha$ -longipineno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,166	$\beta$ -himacaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,503	1,3-cicloheptadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,794	(-)-isoleveno	-	-	-	-	-	-	-	-
51,670	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	1,18E+06	-	-	-	-	-	-
53,154	1-metil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,553	dehidro-aromadendreno	-	-	-	-	-	-	-	-
57,171	neoisolongifoleno	-	-	-	-	-	-	-	-
57,184	epizonareno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,126	(+/-)-1-metil-3-(1-metiletenil)-ciclohexeno	-	-	-	1,10E+06	-	-	-	-
58,210	3,8- <i>p</i> -mentadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
61,182	1-noneno	4,93E+05	-	3,56E+05	3,01E+05	-	-	-	-
65,094	$\beta$ -patchouleno	-	-	-	-	-	-	-	-
73,155	eudesma-3,7(11)-diene	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alc3ois Superiores	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
21,572	3-metil-1-butanol	-	8,57E+06	-	-	-	-	-	-
30,015	2-metil-2-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-
35,902	3,7-dimetil-3-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-
38,125	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-ciclohexano metanol	-	-	-	-	-	-	-	2,27E+06
38,219	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	2,07E+06	-	-	5,49E+06	-	-	-	-
38,239	2-metil-6-metileno-2-octanol	-	-	1,63E+06	-	-	-	-	-
39,465	2-etil-1-hexanol	9,15E+05	1,01E+06	1,12E+06	8,84E+05	-	1,40E+06	-	3,30E+06
44,966	2,3-butanodiol	-	1,13E+06	-	-	-	-	-	-
45,855	(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metil etil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-	-	-	-
49,326	2,6-dimetil-5,7-octadien-2-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
55,200	2-butil-1-octanol	-	-	-	-	-	-	-	-
57,377	2-metil-1-decanol	-	-	-	-	-	-	-	-
58,694	4-butil-indan-5-ol	-	-	-	9,87E+05	-	-	-	-
61,149	1-undecanol	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Aldeídos	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
21,850	(E)-2-hexenal	-	-	-	-	-	-	-	-
38,177	(+,-)-1,3,3-trimetil-ciclohex-1-ene-4-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
46,963	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	9,94E+05	-	-	-	-
47,227	(1R)-(-)-mirtenal	-	-	-	-	-	-	-	-
47,407	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	3,99E+05	-
52,013	2-metil-3-fenil-2-propenal	-	1,78E+06	1,73E+06	-	-	-	-	-
52,686	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
56,200	2-metil-3-fenil-propanal	-	2,54E+05	2,28E+05	5,50E+05	-	-	-	-
56,243	4-(1-metiletil)-benzaldeído	2,78E+05	-	-	-	-	-	-	-
64,019	lilial	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
11,515	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
16,032	4-heptanona	8,20E+06	2,46E+07	2,48E+07	2,52E+07	2,12E+07	2,00E+06	3,56E+06	1,07E+07
19,490	2-heptanona	-	-	-	-	-	-	-	-
33,532	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
37,285	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
38,027	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
39,092	cis-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
40,468	1-(2-furanil)-etanona	-	1,97E+06	-	-	-	-	-	-
41,269	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	4,82E+06	-	5,31E+06	-	-	-	-	-
41,436	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	-	3,66E+07	4,63E+06	1,33E+07	-	-	-	-
41,468	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	5,67E+06	-	-	-	2,86E+07	5,63E+06	1,18E+07	2,09E+07
43,652	6,6-dimetil-2-metileno-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
45,404	2-ciclopentene-1,4-diona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,512	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	6,33E+05
46,728	dihidro-5,5-dimetil-2(3H)-furanona	-	1,28E+06	-	-	-	-	-	-
46,960	tetrahidro-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
47,839	butirolactona	-	-	-	-	-	-	-	-
49,013	acetofenona	5,55E+05	-	6,04E+05	-	-	-	-	-
50,137	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	3,59E+05	1,52E+06	3,56E+05	6,66E+05	-	-	9,73E+05	8,89E+05
50,349	2-metileno-5-(1-metil etil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,095	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,465	3,4-dimetil-2,5-furandiona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,540	carvona	6,32E+05	-	-	7,70E+06	-	-	-	2,80E+06
55,027	2(5H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	-
55,880	1-(3-metil fenil)-etanona	4,27E+05	6,56E+05	5,66E+05	6,34E+05	-	-	-	-
56,086	1-(3,4-dimetil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
56,874	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	1,22E+06	5,34E+05	-	-	-	-	-
58,181	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2-butanona	-	-	4,08E+05	-	-	-	-	-
58,626	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
58,371	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	5,32E+05	1,26E+06	-	6,27E+06	1,27E+06	-	-	5,75E+05
69,804	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	7,24E+05	1,13E+06	4,15E+05	1,82E+06	4,36E+05	-	-	5,54E+05
70,661	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
72,782	2,3-dihidro-3,3,5,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	-	1,03E+06	-	-	-	-	-	-
73,626	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	8,79E+05	-
76,796	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	1,56E+06	-	1,89E+06	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Furânicos	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
5,582	furano	2,09E+07	5,73E+07	3,04E+07	5,80E+07	-	-	-	1,05E+07
8,684	2,5-dimetil-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
12,588	2,3,5-trimetil-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
23,066	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	-	2,24E+06	1,13E+06	2,16E+06	-	-	8,63E+05	-
32,502	2-metil-5-(metiltio)-furano	9,73E+05	8,14E+06	3,33E+06	3,38E+06	-	-	-	-
36,356	cis-linalol óxido	-	6,22E+06	-	-	4,74E+06	-	4,25E+06	-
37,994	3-furaldeído	-	8,90E+05	-	-	-	-	-	-
38,017	furfural	-	-	-	-	-	-	-	-
44,685	5-metil-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
49,924	2-furano metanol	-	7,90E+05	-	4,46E+05	-	-	-	3,86E+05
69,281	2,5-furano dicarboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
81,960	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
4,709	metanotiol	-	7,70E+07	5,94E+07	9,85E+07	-	-	-	2,52E+07
13,463	dissulfureto de dimetilo	5,11E+07	3,07E+08	8,33E+07	2,31E+08	1,28E+08	3,72E+07	5,62E+07	1,47E+08
23,766	3,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
27,845	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	-	-	-	-	-	-
27,930	2-metoxi-tiofeno	-	-	-	-	-	1,70E+06	4,78E+06	4,32E+06
30,182	2-metoxi-5-metil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
31,274	isotiocianato de alilo	8,13E+06	-	-	-	9,77E+06	-	-	-
32,100	trissulfureto de dimetilo	1,19E+06	4,25E+06	1,69E+06	2,36E+06	1,73E+06	1,03E+06	1,05E+06	3,98E+06
37,379	4-isotiocianato-1-buteno	2,30E+06	-	-	-	-	-	-	-
40,603	6-metoxi-2-metil-benzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-
63,493	dimetil sulfona	-	-	-	-	-	2,89E+05	-	-
69,046	S-metil metano tiosulfonato	1,64E+06	3,31E+06	1,77E+06	2,21E+06	-	-	-	-
69,082	1-isotiocianato-3-(metiltio)-propano	-	-	-	-	-	-	-	-
70,579	2,7-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
19,738	limoneno	-	-	-	-	-	-	-	-
19,784	(R)-1-metil-5-(1-metil etenil)ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
20,608	eucaliptol	-	4,14E+06	-	-	-	-	-	-
22,965	γ-terpineno	-	-	-	-	-	-	-	-
24,756	p-cimeno	7,08E+06	5,63E+06	7,66E+06	4,16E+06	3,87E+06	8,14E+06	2,97E+06	5,73E+06
35,850	p-cimeneno	3,81E+06	-	4,30E+06	2,16E+06	2,00E+06	3,03E+06	1,39E+06	2,16E+06
39,651	teaspirano	-	1,30E+06	8,82E+05	2,92E+06	2,67E+06	-	1,55E+06	2,39E+06
43,057	linalool	-	-	-	-	-	-	1,09E+06	1,10E+06
46,116	terpinen-4-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
48,369	mentol	1,65E+06	2,52E+07	6,68E+06	6,89E+06	2,05E+06	4,95E+05	-	1,28E+06
50,732	α-amorfeno	-	-	-	-	-	-	6,29E+05	-
51,644	α-terpineol	-	-	-	-	-	-	1,35E+06	9,42E+05
64,068	α-calacoreno	-	-	-	-	-	-	-	-
72,596	p-cimen-7-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
74,393	timol	-	-	1,25E+06	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
29,139	1,2,3-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
33,159	tolueno	-	-	-	-	-	-	3,54E+06	-
34,634	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	1,55E+06	-	-	-	-	-	-	-
34,725	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	-	-	-	1,06E+06	-	-	-	-
34,863	2-(2-butenil)-1,3,5-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,169	3,5-dimetil ciclobutabenzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,219	o-isopropenil tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,236	1-etenil-4-etil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,402	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	-	-	4,37E+06	-	-	-	-	-
38,824	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	5,33E+05	-	7,94E+05	-	-	-	-
38,903	1-metil-2-(1-metiletil) benzeno	-	4,05E+05	-	-	-	-	-	-
43,753	1-etenil-4-(2-metilpropil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
47,619	2,5-dimetil-1,4-benzenodiol	-	-	-	-	-	-	-	-
48,612	2-metoxi-1,3,4-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
52,000	4,7-dimetil-benzofurano	1,57E+06	-	-	5,35E+06	3,32E+06	4,35E+05	8,02E+05	9,47E+05
54,007	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	1,34E+06	5,73E+06	1,90E+06	4,05E+06	3,66E+06	1,38E+06	8,21E+05	1,36E+06
55,690	1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,083	1-etil-4-(1-metil etil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,485	1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos (continuação)	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
56,903	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,217	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	2,89E+05	-	-	-	-	-	-	-
58,600	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,695	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,812	1,3,5-trimetil-2-(1,2-propadienil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
59,986	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-benzeno metanol	-	-	-	-	-	-	-	-
64,009	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	6,59E+05	-	-	-	-	-	-	-
64,480	1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
64,744	4-isopropil tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
69,494	1,7-dimetil-naftaleno	3,56E+05	5,10E+05	3,19E+05	3,92E+05	-	-	-	2,30E+05
71,543	9-metil-S-octahidro fenantraceno	-	-	-	-	-	-	-	-
73,638	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	8,37E+05
74,037	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	1,22E+06	1,91E+06	-	-	-	-	-
74,223	2,4-dietil-1-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
74,227	3,5-dimetil-1-(fenil metil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
74,231	1,1'-metilenebis[4-metil-benzeno]	-	-	-	-	-	-	-	6,59E+05
74,295	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	-	-	-	-	-	6,83E+05	-
75,070	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	-	-	1,43E+06	-	-	-	-
79,179	1-cloro-4-(2-fenil etenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
79,993	ácido benzenocarboxílico	3,02E+06	3,29E+06	2,58E+06	4,39E+06	-	-	-	-
80,314	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	1,64E+06	-	-	1,19E+06
<b>T.R.(min)</b>	<b>Ésteres</b>								
6,981	acetato de etilo	-	-	7,46E+07	-	-	-	-	-
46,708	hexanoato de hexilo	-	-	-	-	-	-	-	-
49,921	benzoato de etilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,404	2-metil-propanoato 3-hidroxi-2,4,4-trimetilpentilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,427	2-metil propanoato de hexilo	-	-	3,42E+05	-	-	-	-	-
61,704	anidrido butírico	-	-	-	-	-	-	3,02E+06	-
61,842	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	1,34E+06	1,73E+06	1,72E+06	-	2,29E+06	9,26E+04	-	-
64,427	acetato de 5-isopropil-2-metilfenetilo	-	-	-	-	-	-	-	-
68,237	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	-	-	-	-	-	-	-	-
82,922	ftalato diisobutilo	-	-	-	-	-	-	1,36E+06	1,52E+06
83,075	ftalato butil octilo	1,12E+06	-	-	2,30E+06	-	-	-	-

T.R.(min)	Fenóis	CM 9	CM 10	CM 11	CM 12	CM 13	CM 14	CM 15	CM 16
47,586	2-metoxi-4-metil-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
60,572	2-cloro-fenol	-	-	-	-	6,57E+05	4,28E+05	3,62E+05	5,42E+05
61,008	2-metoxi-fenol	4,57E+05	5,60E+05	3,79E+05	3,46E+05	-	-	-	-
61,018	mequinol	-	-	-	-	-	-	-	-
68,984	4-bromo-fenol	-	-	-	-	2,60E+06	1,23E+06	1,41E+06	1,65E+06
70,347	fenol	2,94E+06	3,08E+06	2,74E+06	4,44E+06	2,01E+06	1,25E+06	1,36E+06	1,54E+06
72,292	4-metil-fenol	2,87E+06	1,40E+07	5,51E+06	9,05E+06	3,66E+06	9,97E+05	1,30E+06	2,24E+06
72,844	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	2,01E+06	1,43E+06	2,17E+06	1,42E+06	2,44E+06	1,88E+06	2,35E+06	2,65E+06
74,403	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
74,988	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	1,34E+06	1,41E+06	-	1,14E+06	-	-	-	-
75,142	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	8,51E+06	7,49E+06	8,84E+06	7,84E+06	-	-	3,82E+06	4,13E+06
76,580	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,07E+07	1,09E+07	1,20E+07	1,12E+07	2,91E+06	2,31E+06	2,27E+06	2,60E+06
76,966	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	1,03E+06
T.R.(min)	Outros Compostos								
8,060	cloreto de metileno	5,62E+07	-	7,50E+07	-	-	-	-	-
12,591	3,4,5-trimetil pirazol	-	-	-	-	4,97E+07	-	-	-
18,791	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	-	-	-	-
30,800	2-etil-1,3-dimetil ciclohexano	-	-	-	-	-	-	-	-
36,360	$\alpha$ -metil- $\alpha$ -[4-metil-3-pentenil] oxirano metanol	-	-	-	4,45E+06	-	-	-	-
40,720	4-nitroso-ácido benzoico-etil ester	-	-	-	-	-	-	-	-
40,766	(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-
42,138	decahidro-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
42,668	N-benzil-N-etil- <i>p</i> -isopropilbenzamida	1,70E+06	-	1,51E+06	1,61E+06	-	-	-	-
46,329	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	8,76E+05	-
46,365	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-
46,424	benzonitrilo	6,27E+05	-	-	-	-	-	-	-
54,563	1,1'-oxibis-octano	-	4,88E+05	-	-	-	-	-	-
55,681	metoxi-fenil-oxima	-	-	-	-	-	-	-	-
61,149	octil-ciclopropano	-	-	-	-	-	-	-	-
61,770	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	-	-	-	2,91E+06	-	-	-	2,92E+06
64,828	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
72,782	1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-fenil-piridina	-	-	-	-	-	-	-	-
73,717	7-metoxi-quinolina	-	1,94E+06	1,55E+06	-	-	-	-	-
73,723	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	1,90E+06	-	-	-	-
73,727	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-
74,501	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	-	-	-	-	-	-
75,028	4-bromo-2-(metilamino)tropona	-	-	-	-	-	-	-	-
75,036	2-bromobenzotiazol	-	-	-	-	5,56E+06	4,92E+06	-	-
80,473	indol	-	-	-	-	-	-	-	-
82,916	ftalato isobutil octilo	-	-	-	-	-	1,55E+06	-	-

**Tabela I-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro da mama (continuação).

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
37,608	ácido acético	2,53E+06	2,49E+06	2,43E+06	1,84E+06	2,13E+06	1,99E+06	2,30E+06	2,54E+07
42,949	ácido propanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
48,228	ácido butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
50,611	ácido-2-metil-hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
50,617	ácido-2-metil-butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
57,932	ácido-4-metil-pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
60,097	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	8,55E+05	-	-	-	-
60,364	ácido hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
67,964	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
71,778	ácido octanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
73,978	ácido nonanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
76,113	ácido decanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Alcenos								
11,541	1,3-dimetil-1-ciclohexeno	4,05E+07	-	-	-	-	-	-	-
18,552	2-careno	-	-	-	-	-	4,52E+06	-	-
18,608	(+)-4-careno	-	-	-	-	-	-	-	-
19,563	3-etenil-1,2-dimetil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
23,026	1,3,5-tris(metileno)-cicloheptano	-	-	-	-	-	-	-	-
40,328	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	-	-	-	-	-
43,306	(-)- $\alpha$ -cedreno	-	-	-	-	-	-	-	-
48,879	$\alpha$ -longipineno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,166	$\beta$ -himacaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,503	1,3-cicloheptadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
49,794	(-)-isoleveno	-	-	-	-	-	-	-	-
51,670	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
53,154	1-metil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,553	dehidro-aromadendreno	-	-	-	-	-	-	-	-
57,171	neoisolongifoleno	-	-	-	-	-	-	-	-
57,184	epizonareno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,126	(+/-)-1-metil-3-(1-metiletenil)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,210	3,8- <i>p</i> -mentadieno	-	-	-	-	-	-	-	-
61,182	1-noneno	-	-	-	-	-	-	-	-
65,094	$\beta$ -patchouleno	-	-	-	-	-	-	-	-
73,155	eudesma-3,7(11)-dieno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Aldeídos	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
21,850	(E)-2-hexenal	-	-	-	-	-	-	-	-
38,177	(+,-)-1,3,3-trimetil-ciclohex-1-ene-4-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
46,963	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
47,227	(1R)-(-)-mirtenal	-	-	-	-	-	-	-	-
47,407	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
52,013	2-metil-3-fenil-2-propenal	-	-	-	-	-	-	-	-
52,686	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
56,200	2-metil-3-fenil-propanal	-	-	-	-	-	-	-	-
56,243	4-(1-metiletil)-benzaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
64,019	lilial	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
11,515	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	4,40E+07	-	-
16,032	4-heptanona	1,99E+07	6,78E+07	3,33E+07	2,58E+07	1,74E+07	4,78E+07	1,69E+07	2,27E+08
19,490	2-heptanona	-	-	-	-	-	-	-	-
33,532	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
37,285	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	4,18E+07
38,027	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	-	-	-	5,78E+06	-	-	-	-
39,092	cis-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
40,468	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,269	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,436	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	1,44E+07	-	-	-	-	-	-	1,13E+09
41,468	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	3,91E+06	1,74E+07	7,98E+06	3,85E+07	1,25E+07	1,05E+07	-
43,652	6,6-dimetil-2-metileno-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
45,404	2-ciclopentene-1,4-diona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,512	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,728	dihidro-5,5-dimetil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,960	tetrahidro-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
47,839	butirolactona	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas (continuação)	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
49,013	acetofenona	-	-	-	-	-	-	-	-
50,137	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	1,58E+06	2,16E+06	-
50,349	2-metileno-5-(1-metil etil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,095	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,465	3,4-dimetil-2,5-furandiona	-	-	-	-	-	-	-	-
53,540	carvona	-	-	-	-	-	8,02E+06	4,24E+06	-
55,027	2(5H)-furanona	-	-	-	-	-	-	-	-
55,880	1-(3-metil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
56,086	1-(3,4-dimetil fenil)-etanona	1,07E+06	-	-	-	-	-	-	-
56,874	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
58,181	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2-butanona	-	-	-	-	-	-	-	-
58,626	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	2,47E+06	-	-
58,371	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	2,08E+06	2,21E+06	3,46E+06	3,30E+06	2,55E+06	5,01E+06	1,41E+07	3,68E+07
69,804	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	9,26E+05	9,48E+05	1,80E+06	1,89E+06	1,19E+06	1,37E+06	3,43E+06	2,10E+07
70,661	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
72,782	2,3-dihidro-3,3,5,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
73,626	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	2,23E+06	-	-	-	5,16E+07
76,796	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	2,93E+06	-	1,47E+06	1,35E+06	2,65E+06	1,14E+08
T.R.(min)	Compostos Furânicos								
5,582	furano	1,62E+07	2,69E+07	5,97E+07	1,10E+07	-	2,37E+07	2,11E+07	1,34E+08
8,684	2,5-dimetil-furano	3,13E+07	3,89E+06	-	-	-	7,46E+07	-	-
12,588	2,3,5-trimetil-furano	-	-	-	-	-	2,17E+07	-	-
23,066	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	-	-	-	-	-	-	-	-
32,502	2-metil-5-(metiltio)-furano	-	-	-	-	-	-	3,26E+06	-
36,356	cis-linalol óxido	-	-	-	-	-	-	-	-
37,994	3-furaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
38,017	furfural	-	-	-	-	-	-	-	-
44,685	5-metil-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
49,924	2-furano metanol	-	9,04E+05	8,30E+05	-	-	9,81E+05	1,87E+06	-
69,281	2,5-furano dicarboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
81,960	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
4,709	metanotiol	3,39E+07	1,30E+07	1,85E+07	-	2,02E+07	2,48E+07	2,32E+07	-
13,463	dissulfureto de dimetilo	1,65E+08	2,57E+08	2,02E+08	1,11E+08	1,37E+08	1,64E+08	1,80E+08	1,26E+09
23,766	3,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
27,845	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	-	-	-	-	-	-
27,930	2-metoxi-tiofeno	4,50E+06	8,31E+06	6,49E+06	4,04E+06	6,82E+06	8,08E+06	7,40E+06	1,03E+08
30,182	2-metoxi-5-metil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
31,274	isotiocianato de alilo	-	3,83E+06	-	-	-	-	-	-
32,100	trissulfureto de dimetilo	2,04E+06	4,79E+06	5,56E+06	3,42E+06	5,88E+06	7,45E+06	3,41E+06	8,89E+07
37,379	4-isotiocianato-1-buteno	-	-	-	-	-	-	-	-
40,603	6-metoxi-2-metil-benzotiazol	-	-	-	-	-	2,07E+06	-	-
63,493	dimetil sulfona	-	-	-	-	-	-	-	-
69,046	S-metil metano tiosulfonato	-	-	-	-	-	-	-	-
69,082	1-isotiocianato-3-(metiltio)-propano	-	-	-	-	-	-	-	-
70,579	2,7-dimetil-benzo[b]tiofeno	-	1,16E+06	-	-	-	1,56E+06	2,01E+06	1,91E+07
T.R.(min)	Compostos Terpénicos								
19,738	limoneno	-	-	-	-	-	-	-	-
19,784	(R)-1-metil-5-(1-metil etenil)ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
20,608	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-
22,965	γ-terpineno	-	-	-	-	-	-	-	-
24,756	p-cimeno	4,67E+06	1,45E+07	9,60E+06	2,70E+06	5,97E+06	2,07E+07	7,31E+06	1,03E+08
35,850	p-cimeno	2,54E+06	4,32E+06	4,07E+06	7,70E+06	2,13E+06	4,90E+07	3,55E+07	4,82E+07
39,651	teaspirano	3,58E+06	-	-	2,56E+06	-	4,30E+06	5,39E+06	-
43,057	linalool	-	-	-	-	-	-	-	-
46,116	terpinen-4-ol	-	-	1,63E+06	-	-	3,41E+06	-	-
48,369	mentol	-	-	4,64E+06	1,33E+06	-	3,06E+06	2,38E+06	2,09E+07
50,732	α-amorfenol	-	-	-	-	-	-	-	-
51,644	α-terpineol	-	-	2,99E+06	9,82E+05	-	1,69E+06	2,97E+06	1,50E+07
64,068	α-calacoreno	-	-	-	-	-	-	-	-
72,596	p-cimen-7-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
74,393	timol	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
29,139	1,2,3-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
33,159	tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
34,634	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	-	-	1,78E+06	-	-	-	-
34,725	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
34,863	2-(2-butenil)-1,3,5-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,169	3,5-dimetil ciclobutabenzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,219	<i>o</i> -isopropenil tolueno	5,70E+06	-	-	-	-	-	-	-
36,236	1-etenil-4-etil-benzeno	-	-	1,06E+07	9,25E+06	3,82E+06	-	-	-
36,402	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
38,824	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	-	-	2,50E+06	-	-	-	-
38,903	1-metil-2-(1-metiletil) benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
43,753	1-etenil-4-(2-metilpropil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
47,619	2,5-dimetil-1,4-benzenodiol	-	-	-	-	-	-	-	-
48,612	2-metoxi-1,3,4-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-	3,95E+06	1,55E+06	-
52,000	4,7-dimetil-benzofurano	2,67E+06	2,23E+06	2,44E+06	3,06E+06	2,40E+06	4,59E+06	5,59E+06	3,42E+07
54,007	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	4,66E+06	1,60E+06	1,03E+07	5,23E+06	6,78E+06	6,20E+06	4,89E+06	-
55,690	1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,083	1-etil-4-(1-metil etil)-benzeno	-	2,97E+05	-	-	-	-	-	-
56,485	1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,903	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	-	-	-	-	-	3,40E+06	-	-
58,217	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,600	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,695	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	1,84E+06	-	-	-	-	-	-	-
58,812	1,3,5-trimetil-2-(1,2-propadienil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
59,986	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-benzeno metanol	-	-	-	-	-	-	-	-
64,009	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
64,480	1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
64,744	4-isopropil tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
69,494	1,7-dimetil-naftaleno	-	6,01E+05	7,31E+05	7,09E+05	6,57E+05	8,27E+05	1,01E+06	1,28E+07
71,543	9-metil-S-octahidro fenanatraceno	-	-	-	-	-	-	-	-
73,638	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	1,76E+06	-	-	1,92E+06	2,11E+06	2,63E+06	-
74,037	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	1,46E+06	-	2,24E+06	-
74,223	2,4-dietil-1-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
74,227	3,5-dimetil-1-(fenil metil)-benzeno	2,12E+06	-	-	-	-	-	-	-
74,231	1,1'-metilenebis[4-metil-benzeno]	-	-	1,62E+06	-	2,66E+06	-	-	-
74,295	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	1,60E+06	-	1,66E+06	-	-	-	-
75,070	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	-	-	7,04E+06	-	-	8,24E+06	8,37E+06	1,41E+08
79,179	1-cloro-4-(2-fenil etenil)-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
79,993	ácido benzenocarboxílico	-	-	-	-	-	-	-	-
80,314	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Ésteres	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
6,981	acetato de etilo	-	-	-	-	-	-	-	-
46,708	hexanoato de hexilo	-	-	-	-	-	-	-	-
49,921	benzoato de etilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,404	2-metil-propanoato 3-hidroxi-2,4,4-trimetilpentilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,427	2-metil propanoato de hexilo	-	-	-	-	-	-	-	-
61,704	anidrido butírico	-	-	-	-	-	-	-	-
61,842	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	-	-	3,37E+06	3,31E+06	3,77E+06	4,33E+06	4,92E+06	6,42E+07
64,427	acetato de 5-isopropil-2-metilfenetilo	-	-	-	-	-	-	-	-
68,237	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	-	-	-	-	-	1,39E+06	-	-
82,922	ftalato diisobutilo	-	-	3,05E+06	-	-	-	-	-
83,075	ftalato butil octilo	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Fenóis								
47,586	2-metoxi-4-metil-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
60,572	2-cloro-fenol	1,32E+06	1,18E+06	9,44E+05	1,06E+06	1,09E+06	1,19E+06	1,20E+06	1,43E+07
61,008	2-metoxi-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
61,018	mequinol	-	-	-	-	-	-	-	-
68,984	4-bromo-fenol	3,42E+06	2,71E+06	3,36E+06	3,77E+06	2,65E+06	3,09E+06	3,59E+06	3,97E+07
70,347	fenol	2,97E+06	2,38E+06	3,52E+06	2,58E+06	2,68E+06	3,33E+06	3,79E+06	3,90E+07
72,292	4-metil-fenol	2,96E+06	2,13E+06	3,51E+06	2,25E+06	1,99E+06	2,51E+06	2,25E+06	6,27E+07
72,844	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	4,54E+06	3,08E+06	3,48E+06	3,64E+06	3,31E+06	-	3,50E+06	7,18E+07
74,403	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
74,988	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
75,142	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	4,55E+06	-	8,85E+06	7,84E+06	-	-	-
76,580	<i>p</i> -tert-butil-fenol	-	4,11E+06	4,50E+06	4,28E+06	4,01E+06	3,17E+06	3,78E+06	7,45E+07
76,966	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Outros Compostos	CM 18	CM 19	CM 20	CM 21	CM 22	CM 23	CM 24	CM 25
8,060	cloreto de metileno	-	-	-	-	-	-	-	-
12,591	3,4,5-trimetil pirazol	-	-	-	-	-	-	-	-
18,791	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	-	-	-	-
30,800	2-etil-1,3-dimetil ciclohexano	-	-	-	-	-	-	-	-
36,360	$\alpha$ -metil- $\alpha$ -[4-metil-3-pentenil] oxirano metanol	-	-	-	-	-	-	-	-
40,720	4-nitroso-ácido benzoico-etil ester	-	-	-	-	-	-	-	-
40,766	(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-
42,138	decahidro-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
42,668	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	-	-	-	-	-	-
46,329	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	2,38E+06	2,25E+06	-	4,37E+06	3,64E+06	1,97E+07
46,365	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-
46,424	benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
54,563	1,1'-oxibis-octano	-	-	-	-	-	-	-	-
55,681	metoxi-fenil-oxima	2,44E+06	3,07E+06	5,31E+06	-	6,35E+06	-	3,56E+06	3,24E+07
61,149	octil-ciclopropano	-	-	-	-	-	-	-	-
61,770	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	4,37E+06	-	-	-	-	-	-	-
64,828	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
72,782	1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-fenil-piridina	-	-	-	-	-	-	-	-
73,717	7-metoxi-quinolina	-	-	-	-	-	-	-	-
73,723	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	2,26E+06	-	-	-	-	-
73,727	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	2,27E+06	-	-	-	-	-	-	-
74,501	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	-	-	-	-	-	-
75,028	4-bromo-2-(metilamino)tropona	1,19E+07	-	-	-	-	-	-	-
75,036	2-bromobenzotiazol	-	-	-	-	-	-	-	-
80,473	indol	-	-	-	1,75E+06	-	-	-	-
82,916	ftalato isobutil octilo	4,75E+06	2,55E+06	-	3,15E+06	5,09E+06	4,14E+06	4,60E+06	1,41E+08

**Tabela I-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro da mama (continuação).

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ácidos Orgânicos</b>	<b>CM 26</b>	<b>CM 27</b>	<b>CM 28</b>	<b>CM 29</b>	<b>CM 30</b>
37,608	ácido acético	3,50E+07	7,00E+07	2,81E+07	3,15E+08	9,17E+07
42,949	ácido propanoico	-	-	-	-	-
48,228	ácido butanoico	-	-	-	-	-
50,611	ácido-2-metil-hexanoico	-	-	-	-	-
50,617	ácido-2-metil-butanoico	-	-	-	-	-
57,932	ácido-4-metil-pentanoico	-	-	-	-	-
60,097	ácido-propil-propanodioico	-	-	-	-	-
60,364	ácido hexanoico	-	-	-	-	-
67,964	ácido heptanoico	-	-	-	-	-
71,778	ácido octanoico	-	-	-	9,36E+07	-
73,978	ácido nonanoico	-	-	-	-	-
76,113	ácido decanoico	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcenos</b>					
11,541	1,3-dimetil-1-ciclohexeno	-	-	-	-	-
18,552	2-careno	-	-	-	-	-
18,608	(+)-4-careno	-	-	-	-	-
19,563	3-etenil-1,2-dimetil-1,4-ciclohexadieno	-	1,18E+08	-	-	-
23,026	1,3,5-tris(metileno)-cicloheptano	-	1,39E+08	-	-	-
40,328	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	-	-
43,306	(-)- $\alpha$ -cedreno	-	-	-	-	-
48,879	$\alpha$ -longipineno	-	-	-	-	-
49,166	$\beta$ -himacaleno	-	-	-	-	-
49,503	1,3-cicloheptadieno	-	6,34E+07	-	-	-
49,794	(-)-isoleveno	-	-	-	-	-
51,670	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	-	-	-
53,154	1-metil-1,4-ciclohexadieno	-	-	-	1,78E+08	-
56,553	dehidro-aromadendreno	-	-	-	-	-
57,171	neoisolongifoleno	-	-	-	-	-
57,184	epizonareno	-	-	-	-	-
58,126	(+/-)-1-metil-3-(1-metiletenil)-ciclohexeno	-	-	-	-	-
58,210	3,8- <i>p</i> -mentadieno	-	-	-	-	-
61,182	1-noneno	-	-	-	-	-
65,094	$\beta$ -patchouleno	-	-	-	-	-
73,155	eudesma-3,7(11)-diene	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Alc3ois Superiores	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
21,572	3-metil-1-butanol	-	-	-	-	-
30,015	2-metil-2-octanol	-	-	-	-	-
35,902	3,7-dimetil-3-octanol	-	-	-	-	-
38,125	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-ciclohexano metanol	-	-	-	-	-
38,219	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	1,07E+08	-	-	4,07E+08	-
38,239	2-metil-6-metileno-2-octanol	-	-	-	-	-
39,465	2-etil-1-hexanol	2,46E+07	2,24E+07	-	-	-
44,966	2,3-butanodiol	-	-	-	-	-
45,855	(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-5-metil-2-(1-metil etil)-ciclohexanol	-	-	-	-	-
49,326	2,6-dimetil-5,7-octadien-2-ol	-	-	-	-	-
55,200	2-butil-1-octanol	-	-	-	-	-
57,377	2-metil-1-decanol	-	-	-	-	-
58,694	4-butil-indan-5-ol	-	-	-	-	-
61,149	1-undecanol	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Aldeidos	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
21,850	(E)-2-hexenal	-	-	-	-	-
38,177	(+,-)-1,3,3-trimetil-ciclohex-1-ene-4-carboxaldeido	-	-	-	-	-
46,963	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeido	-	-	-	-	-
47,227	(1R)-(-)-mirtenal	-	3,84E+07	-	-	-
47,407	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeido	-	-	-	-	-
52,013	2-metil-3-fenil-2-propenal	-	-	-	-	-
52,686	4-(1-metiletil)-1-ciclohexeno-1-carboxaldeido	-	4,51E+08	3,63E+07	4,12E+08	-
56,200	2-metil-3-fenil-propanal	-	1,29E+08	2,79E+07	-	-
56,243	4-(1-metiletil)-benzaldeido	-	-	-	3,68E+08	-
64,019	lilial	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
11,515	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-
16,032	4-heptanona	3,17E+08	3,54E+08	1,93E+08	4,44E+09	8,57E+08
19,490	2-heptanona	-	-	-	-	-
33,532	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-
37,285	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-
38,027	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	-	-	-	-	-
39,092	cis-5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-
40,468	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-
41,269	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	-	-	-	-	-
41,436	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	3,66E+08	-	6,17E+07	1,95E+09	4,97E+09
41,468	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	9,89E+07	-	-	-
43,652	6,6-dimetil-2-metileno-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona	-	-	-	-	-
45,404	2-ciclopentene-1,4-diona	-	-	-	-	-
46,512	dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	2,92E+08	-
46,728	dihidro-5,5-dimetil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-
46,960	tetrahidro-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-
47,839	butirolactona	-	-	-	-	-
49,013	acetofenona	-	-	-	-	-
50,137	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	1,04E+07	1,90E+07	-	-	-
50,349	2-metileno-5-(1-metil etil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-
53,095	2-isopropil-5-metil-3-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-
53,465	3,4-dimetil-2,5-furandiona	-	-	-	5,21E+08	-
53,540	carvona	1,18E+08	1,27E+08	-	-	-
55,027	2(5H)-furanona	-	-	-	-	-
55,880	1-(3-metil fenil)-etanona	-	3,43E+07	1,43E+07	-	5,44E+07
56,086	1-(3,4-dimetil fenil)-etanona	-	-	-	-	-
56,874	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-
58,181	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-2-butanona	-	-	-	-	-
58,626	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-
58,371	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	3,50E+07	-	1,89E+07	2,97E+08	1,61E+08
69,804	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	4,10E+07	2,80E+07	2,10E+07	1,29E+08	1,39E+08
70,661	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	-	-	-	-	-
72,782	2,3-dihidro-3,3,5,6-tetrametil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-
73,626	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	5,13E+07	6,15E+07	5,02E+07	2,61E+08	1,54E+08
76,796	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	6,36E+07	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Furânicos	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
5,582	furano	2,34E+08	2,14E+08	1,96E+08	1,01E+09	7,78E+08
8,684	2,5-dimetil-furano	-	-	-	4,97E+09	1,50E+09
12,588	2,3,5-trimetil-furano	-	-	-	-	-
23,066	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	-	-	-	-	-
32,502	2-metil-5-(metiltio)-furano	7,44E+07	4,32E+07	-	-	-
36,356	cis-linalol óxido	-	1,04E+08	-	-	-
37,994	3-furaldeído	-	-	1,91E+07	-	-
38,017	furfural	-	-	-	-	-
44,685	5-metil-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-
49,924	2-furano metanol	2,07E+07	-	-	1,39E+08	4,32E+07
69,281	2,5-furano dicarboxaldeído	-	-	2,41E+07	-	-
81,960	5-(hidroximetil)-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
4,709	metanotiol	5,53E+08	2,16E+08	-	2,67E+09	-
13,463	dissulfureto de dimetilo	2,35E+09	2,41E+09	1,37E+09	1,18E+10	8,47E+09
23,766	3,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	4,61E+08	-
27,845	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	-	-	-
27,930	2-metoxi-tiofeno	4,17E+07	7,80E+07	8,93E+07	4,55E+08	2,01E+08
30,182	2-metoxi-5-metil-tiofeno	-	-	-	-	-
31,274	isotiocianato de alilo	-	-	-	1,53E+08	-
32,100	trissulfureto de dimetilo	4,12E+07	5,80E+07	6,78E+07	5,72E+08	3,35E+08
37,379	4-isotiocianato-1-buteno	-	-	-	-	-
40,603	6-metoxi-2-metil-benzotiazol	-	-	-	-	-
63,493	dimetil sulfona	-	-	-	3,40E+07	3,64E+07
69,046	S-metil metano tiosulfonato	-	-	-	-	-
69,082	1-isotiocianato-3-(metiltio)-propano	-	-	-	-	-
70,579	2,7-dimetil-benzo[b]tiofeno	2,50E+07	2,35E+07	2,32E+07	1,23E+08	7,36E+07

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
19,738	limoneno	-	-	-	-	-
19,784	(R)-1-metil-5-(1-metil etenil)ciclohexeno	-	-	-	-	-
20,608	eucaliptol	-	-	-	-	-
22,965	γ-terpineno	-	-	-	-	-
24,756	p-cimeno	1,23E+08	2,97E+09	3,44E+07	2,38E+09	4,25E+08
35,850	p-cimeneno	6,54E+07	5,15E+08	1,85E+08	1,82E+09	3,09E+08
39,651	teaspirano	3,67E+07	2,70E+07	-	1,07E+08	1,26E+08
43,057	linalool	-	5,22E+07	-	3,82E+08	-
46,116	terpinen-4-ol	2,37E+07	3,97E+07	-	1,52E+08	-
48,369	mentol	8,19E+07	7,26E+07	-	1,39E+08	2,41E+08
50,732	α-amorfenol	-	-	-	-	-
51,644	α-terpineol	-	7,53E+07	-	2,52E+08	1,36E+08
64,068	α-calacoreno	-	-	-	-	-
72,596	p-cimen-7-ol	-	4,17E+07	-	9,49E+07	-
74,393	timol	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
29,139	1,2,3-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-
33,159	tolueno	-	1,30E+08	-	1,26E+08	-
34,634	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-
34,725	2,3-dihidro-1,1,5,6-tetrametil-1H-indeno	-	-	-	-	-
34,863	2-(2-butenil)-1,3,5-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-
36,169	3,5-dimetil ciclobutabenzeno	1,10E+08	-	-	-	-
36,219	o-isopropenil tolueno	-	-	-	-	-
36,236	1-etenil-4-etil-benzeno	-	-	-	-	-
36,402	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-
38,824	1,2,3,4-tetrametil-benzeno	-	-	-	-	-
38,903	1-metil-2-(1-metiletil) benzeno	-	-	-	-	-
43,753	1-etenil-4-(2-metilpropil)-benzeno	-	-	-	-	-
47,619	2,5-dimetil-1,4-benzenodiol	-	-	1,84E+07	-	-
48,612	2-metoxi-1,3,4-trimetil-benzeno	-	-	-	-	-
52,000	4,7-dimetil-benzofurano	3,05E+07	2,07E+08	4,82E+07	3,49E+08	1,32E+08
54,007	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	4,53E+07	1,30E+08	1,82E+07	3,15E+08	2,42E+08
55,690	1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metil-benzeno	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos (continuação)	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
56,083	1-etil-4-(1-metil etil)-benzeno	-	-	-	-	-
56,485	1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-
56,903	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzeno	-	-	-	-	-
58,217	1,2,3,4-tetrahidro-5,6,7,8-tetrametil-naftaleno	-	-	-	-	-
58,600	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	-	-	-	1,88E+08	-
58,695	1,2,3,4-tetrahidro-1,6,8-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-
58,812	1,3,5-trimetil-2-(1,2-propadienil)-benzeno	-	-	-	-	-
59,986	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-benzeno metanol	-	3,47E+07	-	-	-
64,009	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzeno	-	-	-	-	-
64,480	1,2,3,4-tetrahidro-5,7-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-
64,744	4-isopropil tolueno	-	-	-	-	-
69,494	1,7-dimetil-naftaleno	1,29E+07	1,64E+07	1,23E+07	6,57E+07	4,03E+07
71,543	9-metil-S-octahidro fenanatraceno	-	-	-	-	-
73,638	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	5,09E+07	4,31E+07	1,71E+08	1,29E+08
74,037	1,6,7-trimetil-naftaleno	-	-	4,47E+07	-	-
74,223	2,4-dietil-1-metil-benzeno	-	-	-	-	-
74,227	3,5-dimetil-1-(fenil metil)-benzeno	-	-	-	-	-
74,231	1,1'-metilenebis[4-metil-benzeno]	3,87E+07	-	-	-	-
74,295	4-(1-metil etil)-1,1'-bifenil	-	6,37E+07	-	2,02E+08	-
75,070	1,6-dimetil-4-(1-metil etil)-naftaleno	1,34E+08	1,75E+08	1,05E+08	4,48E+08	3,93E+08
79,179	1-cloro-4-(2-fenil etenil)-benzeno	-	-	-	-	-
79,993	ácido benzenocarboxílico	-	-	-	-	-
80,314	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Ésteres					
6,981	acetato de etilo	-	-	-	-	-
46,708	hexanoato de hexilo	-	-	-	-	-
49,921	benzoato de etilo	-	-	-	-	-
61,404	2-metil-propanoato 3-hidroxi-2,4,4-trimetilpentilo	-	-	-	-	-
61,427	2-metil propanoato de hexilo	-	-	-	-	-
61,704	anidrido butírico	-	-	-	-	-
61,842	1-[2-(Isobutiriloxi)-1-metiletil]-2,2-dimetilpropil 2-metil-propanoato	6,90E+07	6,74E+07	4,61E+07	2,21E+08	-
64,427	acetato de 5-isopropil-2-metilfenetilo	-	-	-	-	-
68,237	(3,5-dimetil fenil) pentanoato	-	-	-	-	-
82,922	ftalato diisobutilo	-	-	-	-	-
83,075	ftalato butil octilo	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Fenóis	CM 26	CM 27	CM 28	CM 29	CM 30
47,586	2-metoxi-4-metil-fenol	-	1,06E+08	-	-	-
60,572	2-cloro-fenol	1,57E+07	1,42E+07	1,35E+07	5,10E+07	3,28E+07
61,008	2-metoxi-fenol	-	-	-	-	-
61,018	mequinol	-	-	-	-	-
68,984	4-bromo-fenol	5,39E+07	5,60E+07	4,89E+07	2,01E+08	1,30E+08
70,347	fenol	5,26E+07	4,80E+07	5,71E+07	2,03E+08	1,41E+08
72,292	4-metil-fenol	5,82E+07	4,46E+07	6,42E+07	2,08E+08	1,37E+08
72,844	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-
72,857	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	6,25E+07	5,72E+07	4,07E+07	1,47E+08	1,59E+08
74,403	3-metil-4-isopropil fenol	-	-	-	-	-
74,988	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	2,03E+08	-
75,142	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	-	-
76,580	<i>p</i> -tert-butil-fenol	8,83E+07	8,47E+07	7,50E+07	2,51E+08	1,85E+08
76,966	2,4-bis(1,1-dimetiletil)-fenol	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Outros Compostos					
8,060	cloreto de metileno	-	-	-	-	-
12,591	3,4,5-trimetil pirazol	-	-	-	-	-
18,791	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	-
30,800	2-etil-1,3-dimetil ciclohexano	-	-	-	-	-
36,360	$\alpha$ -metil- $\alpha$ -[4-metil-3-pentenil] oxirano metanol	-	-	-	-	-
40,720	4-nitroso-ácido benzoico-etil ester	-	-	-	-	-
40,766	(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	-	-	-
42,138	decahidro-naftaleno	-	-	-	-	-
42,668	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	-	-	-
46,329	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	2,10E+07	-	3,31E+07	-	-
46,365	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-
46,424	benzonitrilo	-	-	-	-	-
54,563	1,1'-oxibis-octano	-	-	-	-	-
55,681	metoxi-fenil-oxima	-	-	-	-	-
61,149	octil-ciclopropano	-	-	-	-	-
61,770	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	-	-	-	-	-
64,828	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	-	2,19E+07	-	-	-
72,782	1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-fenil-piridina	-	-	-	-	-
73,717	7-metoxi-quinolina	-	-	-	-	-
73,723	1-metil-2(1H)-quinolinona	-	-	-	-	-
73,727	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	-	-	-	-	-
74,501	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	2,18E+08	8,49E+07	-
75,028	4-bromo-2-(metilamino)tropona	-	-	-	-	-
75,036	2-bromobenzotiazol	-	-	-	-	-
80,473	indol	-	9,46E+07	-	3,10E+08	1,64E+08
82,916	ftalato isobutil octilo	1,18E+08	1,25E+08	1,03E+08	4,81E+08	2,85E+08

**Tabela J-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro do pulmão.

<b>T.R.(min)</b>	<b>Ácidos Orgânicos</b>	<b>CP 1</b>	<b>CP 2</b>	<b>CP 3</b>	<b>CP 4</b>	<b>CP 5</b>	<b>CP 6</b>	<b>CP 7</b>	<b>CP 8</b>
37,611	ácido acético	6,45E+06	5,37E+06	1,21E+07	5,38E+07	6,23E+07	5,77E+07	9,42E+07	5,08E+07
42,913	ácido propanoico	-	-	8,52E+06	-	-	-	-	-
44,695	ácido-2-metil-propanoico	-	-	1,54E+06	-	-	-	-	-
45,226	ácido-4-metil-3-pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
48,199	ácido butanoico	-	-	1,96E+06	-	-	-	-	-
50,608	ácido-2-metil-hexanoico	1,92E+06	-	-	-	-	-	-	-
50,614	ácido-2-metil-butanoico	2,36E+06	1,61E+06	-	5,57E+07	-	-	1,58E+08	-
57,923	ácido-4-metil-pentanoico	-	-	1,44E+06	-	-	-	-	-
59,991	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
60,348	ácido hexanoico	9,94E+05	6,45E+05	1,26E+06	-	-	-	3,81E+07	-
71,350	ácido octanoico	2,59E+06	-	1,08E+06	-	-	-	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcenos</b>								
40,180	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	-	-	-	6,67E+07	-
40,462	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	1,36E+06	-	-	-	-	-
57,161	$\beta$ -panasinseno	-	-	2,96E+06	-	-	-	-	-
57,184	(-)-isoledeno	-	5,62E+05	-	-	-	-	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Alcóois Superiores</b>								
17,929	1-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-
38,226	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	5,04E+06	1,90E+07	-	-	-	-	-	-
39,494	2-etil-1-hexanol	8,80E+05	-	1,43E+07	-	1,63E+08	1,89E+08	3,53E+08	2,11E+08
45,813	(S)-(+)-1,2-propanodiol	3,32E+05	-	-	-	-	-	-	-
45,895	4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
51,428	$\alpha,\alpha$ -4-trimetil-3-ciclohexeno-1-metanol	-	-	-	-	-	5,32E+07	-	2,27E+07
58,740	4-butil-indan-5-ol	-	6,96E+05	-	-	-	-	-	-
<hr/>									
<b>T.R.(min)</b>	<b>Aldeídos</b>								
47,051	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	9,01E+05	-	2,56E+06	-	-	-	-	-
47,470	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeído	-	-	8,12E+05	-	-	-	-	-
51,857	2-metil-3-fenil-2-propenal	-	-	-	-	-	-	-	-
56,233	2-metil-3-fenil-propenal	6,54E+05	4,44E+05	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
11,554	1-(2-furanil)-etanona	-	-	1,17E+07	-	-	-	-	-
16,156	4-heptanona	1,34E+07	1,87E+07	6,95E+07	-	-	6,14E+08	3,92E+09	-
28,784	3-etil ciclopentanona	-	-	-	-	-	-	-	-
33,647	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	2,59E+06	-	-	-	-	-
37,428	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	2,52E+06	-	-	-	-	-	-
38,180	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	-	-	1,47E+07	-	-	-	-	-
40,293	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	3,68E+07	-	-
41,390	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	8,07E+06	2,68E+07	-	-	-	-	-	-
41,563	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	1,49E+07	2,83E+07	1,77E+07	-	-	4,43E+08	3,90E+08	1,47E+08
41,567	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	-	-	1,66E+07	-	5,61E+08	-	-	4,44E+08
45,193	2-ciclopentene-1,4-diona	-	-	-	-	-	-	-	-
46,728	dihidro-4-metil-2(3H)-furanona	-	-	-	-	-	4,83E+07	-	-
48,973	acetofenona	-	-	1,48E+06	-	-	-	-	-
50,143	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	1,18E+06	1,25E+06	1,78E+06	-	-	4,04E+07	6,94E+07	-
53,536	carvona	-	-	4,75E+06	-	-	-	-	-
55,877	1-(4-metil fenil)-etanona	-	4,67E+05	-	-	-	-	-	-
56,617	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
57,316	tetrahidro-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	2,67E+07	-
58,377	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	4,20E+05	8,40E+05	1,06E+06	-	3,39E+07	5,83E+07	4,21E+07	1,96E+07
69,814	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	4,15E+05	1,46E+06	4,00E+06	-	1,77E+07	2,30E+07	4,04E+07	-
70,664	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	-	-	1,64E+06	-	-	-	-	-
70,749	4-(2,3,4,6-tetrametil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	5,56E+05	-	-	-	-	-
73,613	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
76,793	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	1,91E+06	-	-	-	-	-
<hr/>									
T.R.(min)	Compostos Furânicos								
5,569	furano	5,23E+07	5,76E+07	7,64E+07	8,39E+08	7,37E+08	1,12E+09	1,25E+09	1,37E+09
23,282	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	1,07E+06	3,67E+06	2,13E+06	-	-	-	-	-
32,624	2-metil-5-(metiltio)-furano	2,40E+06	7,73E+06	1,20E+07	-	-	-	1,19E+08	6,47E+07
36,356	cis-linalol óxido	1,09E+07	3,51E+07	-	1,76E+08	-	3,19E+08	2,29E+08	1,20E+08
37,972	3-furaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
38,020	furfural	5,62E+05	1,38E+06	-	-	-	-	-	-
44,408	5-metil-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
49,921	2-furano metanol	4,15E+05	4,93E+05	1,62E+06	2,03E+07	-	2,24E+07	2,46E+07	2,70E+07

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
4,732	metanotiol	-	-	1,12E+08	-	-	-	-	-
5,025	dissulfureto de carbono	-	-	-	-	-	-	-	-
13,463	dissulfureto de dimetilo	2,18E+08	2,84E+08	2,04E+08	1,49E+10	7,66E+09	5,09E+09	1,12E+10	2,69E+10
22,579	dissulfureto de metil propil	6,11E+05	-	-	-	-	-	-	-
24,082	3,4-dimetil-tiofeno	6,13E+05	2,83E+06	-	-	-	-	-	-
27,745	1,1'-tiobis-1-propeno	-	-	-	-	-	-	-	-
27,755	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	-	-	-	-	-	-
27,856	2-metoxi-tiofeno	-	-	-	1,45E+08	2,13E+08	-	-	-
31,339	isotiocianato de alilo	-	-	3,87E+06	-	-	-	-	-
32,261	trissulfureto de dimetilo	1,98E+06	1,59E+06	1,38E+07	8,65E+07	4,17E+07	-	5,17E+07	7,11E+07
44,244	dimetilsulfóxido	2,68E+05	-	-	-	-	-	-	-
51,376	2-tiofeno carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
63,458	dimetil sulfona	-	-	-	-	9,74E+06	-	-	-
69,046	S-metil metano tiosulfonato	5,14E+06	3,82E+06	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
25,116	<i>o</i> -cimeno	1,72E+07	5,56E+06	4,81E+06	6,02E+07	1,51E+08	1,08E+08	1,70E+08	-
20,791	eucaliptol	-	4,22E+06	-	-	-	-	-	-
35,971	<i>p</i> -cimeneno	1,10E+07	4,86E+06	2,97E+07	-	4,30E+07	-	-	-
39,736	teaspirano	1,38E+06	2,91E+06	8,20E+06	-	5,08E+07	5,51E+07	8,00E+07	-
48,382	mentol	-	2,02E+07	8,06E+06	-	-	3,59E+07	-	-

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
33,277	tolueno	1,42E+06	-	-	-	-	-	-	-
34,862	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	3,95E+05	1,64E+06	-	-	-	-	-
35,662	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	-	-	-	-	-	-	1,01E+08	-
36,154	<i>o</i> -isopropenil tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,170	2-butenil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
36,171	(2-metil-1-propenil)-benzono	-	-	-	-	6,07E+07	-	-	-
39,004	1,2,3,4-tetrametil-benzono	2,42E+06	-	-	-	-	-	-	-
39,011	1-etil-2,4-dimetil-benzono	-	-	2,92E+06	-	-	-	-	-
52,003	4,7-dimetil-benzofurano	4,61E+06	2,43E+06	3,40E+06	-	2,99E+07	2,80E+07	-	-
54,076	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	2,52E+06	4,98E+06	2,95E+07	1,63E+07	4,71E+07	4,73E+07	1,08E+08	-
56,384	1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
56,972	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzono	-	-	2,19E+06	-	-	-	-	-
58,204	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	-	-	1,87E+06	-	-	-	-	-
62,915	1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
64,029	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzono	-	5,27E+05	3,39E+06	-	-	-	-	-
64,243	1-(1-metil etenil)-3-(1-metiletil)-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
69,507	2,7-dimetil-naftaleno	-	-	3,72E+05	-	9,05E+06	1,04E+07	-	-
74,108	2,4-dietil-1-metil-benzono	-	-	-	7,06E+07	-	-	-	-
74,331	1-metoxi-2-(1-metil-2-metil enociclopropil)-benzono	-	-	1,56E+06	-	-	-	-	-
75,152	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	4,74E+06	-	-	-	1,22E+08	1,99E+08	-
79,911	ácido benzenocarboxílico	4,95E+06	3,80E+06	2,13E+06	4,84E+07	-	-	6,46E+07	-
80,266	1-isociano-4-metil-benzono	-	-	-	3,48E+07	-	8,23E+07	-	-
T.R.(min)	Fenóis								
47,613	2-metoxi-4-metil-fenol	-	-	-	-	-	6,66E+07	-	-
60,463	2-cloro-fenol	-	-	-	2,00E+07	1,80E+07	2,57E+07	-	2,15E+07
60,707	mequinol	-	-	-	-	-	-	-	-
60,992	2-metoxi-fenol	3,16E+05	3,61E+06	3,68E+05	-	-	-	1,61E+07	-
68,977	2-bromo-fenol	-	-	1,49E+06	6,91E+07	7,14E+07	7,46E+07	4,73E+07	4,22E+07
70,347	fenol	3,41E+06	3,39E+06	5,53E+06	6,00E+07	7,35E+07	9,48E+07	1,15E+08	6,34E+07
72,295	4-metil-fenol	-	1,50E+06	7,35E+06	6,82E+07	6,23E+07	5,12E+07	2,95E+08	-
72,493	hidroxitolueno butilado	-	-	-	-	-	3,10E+07	3,25E+07	-
72,495	2,4,6-tris(1-metiletil)-fenol	-	-	-	2,82E+07	-	-	-	-
72,848	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	-	-	3,60E+06	5,18E+07	-	-	-	-
72,851	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	2,16E+06	1,12E+06	-	-	5,20E+07	5,36E+07	5,61E+07	-
74,400	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	1,41E+06	-	-	-	-	-	-
75,139	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	3,99E+06	2,75E+06	7,15E+06	1,04E+08	1,10E+08	-	-	-
76,574	<i>p</i> -tert-butyl-fenol	9,40E+06	9,21E+06	1,28E+07	7,61E+07	7,22E+07	7,80E+07	2,33E+08	1,08E+08

T.R.(min)	Outros Compostos	CP 1	CP 2	CP 3	CP 4	CP 5	CP 6	CP 7	CP 8
11,114	triclorometano	-	-	-	-	-	-	-	-
18,729	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	-	-	-	-
28,329	3-metil-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico anidrido	5,16E+06	-	-	-	-	-	-	-
42,519	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	-	-	-	-	-	-
46,070	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	-	-	-	-	-
46,245	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	-	1,96E+06	-	2,83E+07	6,70E+07	3,31E+07	-
46,417	benzonitrilo	9,88E+05	1,03E+06	-	-	-	-	-	-
53,900	1-(3,5-bis-trifluoro metil fenil)etanol	-	-	-	7,84E+07	2,22E+07	-	-	-
55,584	metoxi-fenil-oxima	-	-	-	-	-	-	4,02E+07	2,99E+07
57,644	8-bromo-neoisolongifoleno	-	-	-	-	-	-	-	-
58,150	2-etil acridina	-	-	-	-	-	-	-	-
60,048	ácido alantoico	-	-	-	-	-	-	-	-
61,777	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	-	-	-	4,47E+07	-	-	-	-
61,658	1-(1,1-dimetiletil)-2-metil-1,3-propanodiil ester-2-metil-ácido propanoico	-	-	-	-	-	3,75E+07	-	-
61,818	4,5,6,7-tetrametil-2H-isoindol	-	-	-	-	-	-	-	-
61,848	2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil-isobutil pentanoato	-	1,15E+06	3,78E+06	-	-	-	-	-
62,899	4-metil-quinolina-1-óxido	-	-	-	-	-	-	-	-
64,019	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	-	-	4,08E+06	-	-	-	-	-
71,158	4,4,5,8-tetrametil-4H-1-benzopirano	-	-	1,54E+06	-	-	-	-	-
73,616	4-metoxi-quinolina	-	-	-	-	-	-	3,99E+07	-
73,727	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	-	-	1,65E+06	-	-	-	-	-
73,730	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	-	1,21E+06	-	-	-	-	-	-
74,338	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	-	-	-	-	5,54E+08	-
80,267	Indol	-	-	-	-	-	-	8,26E+07	-
80,261	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	-	-
80,271	$\alpha$ -(hidroxiimino)-benzenopropanoico	-	-	-	-	-	-	-	1,28E+08
82,870	ftalato diisobutilo	-	-	-	-	-	-	-	-
83,072	ftalato isobutil nonilo	-	-	2,54E+06	-	-	-	-	-

**Tabela J-** Média das áreas dos metabolitos voláteis identificados nas amostras de urina dos indivíduos do grupo com cancro do pulmão (continuação).

T.R.(min)	Ácidos Orgânicos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
37,611	ácido acético	5,19E+07	7,85E+07	6,81E+07	1,23E+08	1,00E+08	6,23E+07	7,43E+07	3,23E+07
42,913	ácido propanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
44,695	ácido-2-metil-propanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
45,226	ácido-4-metil-3-pentanoico	-	-	-	-	4,26E+07	-	-	1,70E+07
48,199	ácido butanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
50,608	ácido-2-metil-hexanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
50,614	ácido-2-metil-butanoico	5,12E+07	1,41E+08	6,99E+07	-	1,47E+08	7,64E+07	8,72E+07	6,39E+07
57,923	ácido-4-metil-pentanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
59,991	ácido heptanoico	-	-	-	-	-	-	2,62E+07	-
60,348	ácido hexanoico	-	-	2,55E+07	-	-	-	-	-
71,350	ácido octanoico	-	-	-	-	-	-	1,43E+07	-
<b>T.R.(min) Alcenos</b>									
40,180	3,7,7-trimetil-biciclo[4.1.0]hept-2-eno	-	-	-	-	-	-	-	-
40,462	1-metil-4-(1-metiletil ideno)-ciclohexeno	-	-	-	-	-	-	-	-
57,161	β-panasinseno	-	-	-	-	-	-	-	-
57,184	(-)-isoleveno	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Alcóois Superiores</b>									
17,929	1-butanol	3,04E+08	-	-	-	-	-	-	-
38,226	2,6-dimetil-7-octen-2-ol	-	-	-	-	-	-	-	6,31E+07
39,494	2-etil-1-hexanol	2,09E+08	-	2,61E+08	2,39E+08	1,87E+08	-	8,10E+07	1,42E+08
45,813	(S)-(+)-1,2-propanodiol	-	-	-	-	-	-	-	-
45,895	4-metil-1-(1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ol	-	-	-	-	-	-	-	4,95E+07
51,428	α,α-4-trimetil-3-ciclohexeno-1-metanol	-	-	-	-	-	-	-	5,73E+07
58,740	4-butil-indan-5-ol	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>T.R.(min) Aldeídos</b>									
47,051	2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
47,470	6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	-	-
51,857	2-metil-3-fenil-2-propenal	-	-	-	2,58E+07	-	-	-	-
56,233	2-metil-3-fenil-propenal	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Cetonas	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
11,554	1-(2-furanil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
16,156	4-heptanona	-	-	1,47E+09	9,01E+08	1,45E+09	-	9,89E+08	-
28,784	3-etil ciclopentanona	-	-	-	-	5,54E+07	-	-	-
33,647	3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
37,428	5-metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanona	-	-	-	-	-	-	-	-
38,180	1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
40,293	1-(2-furanil)-etanona	-	-	4,91E+07	-	-	-	-	-
41,390	1-(4-metoxi fenil)-1,3-butanediona	-	-	-	-	-	-	-	-
41,563	1,2,5,5,6,7-hexametil biciclo[4.1.0]hept-2-en-4-ona	2,59E+08	1,25E+09	2,55E+09	2,12E+08	-	-	6,32E+08	-
41,567	4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	6,34E+07	-	-	-	1,05E+08	1,75E+08	-	-
45,193	2-ciclopentene-1,4-diona	-	-	-	4,33E+07	-	-	-	-
46,728	dihidro-4-metil-2(3H)-furanona	3,32E+07	-	-	-	4,98E+07	-	-	-
48,973	acetofenona	-	-	-	-	-	-	-	-
50,143	5-etenil dihidro-5-metil-2(3H)-furanona	1,86E+07	3,81E+07	3,35E+07	-	3,06E+07	-	3,98E+07	2,03E+07
53,536	carvona	-	-	-	-	-	-	5,92E+07	-
55,877	1-(4-metil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	3,23E+07	-
56,617	tetrahidro-6-metil-2H-piran-2-ona	-	-	3,41E+07	-	4,07E+07	-	-	-
57,316	tetrahidro-2H-piran-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
58,377	1-(2,6,6-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-il)-2-buten-1-ona	-	6,78E+07	3,80E+07	3,27E+07	3,47E+07	-	5,17E+07	-
69,814	4-(2,6,6-trimetil ciclohexa-1,3-dienil)but-3-en-2-ona	-	4,56E+07	1,85E+07	1,25E+07	2,88E+07	2,31E+07	2,52E+07	-
70,664	1-(2,4,5-trietil fenil)-etanona	-	-	-	-	-	-	-	-
70,749	4-(2,3,4,6-tetrametil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-
73,613	2,3-dihidro-3,3,6-trimetil-1H-inden-1-ona	-	-	-	-	-	3,06E+07	-	-
76,793	1-(2,3,6-trimetil fenil)-3-buten-2-ona	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Furânicos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
5,569	furano	-	8,27E+08	1,38E+09	1,38E+09	8,66E+09	1,10E+09	4,50E+09	8,59E+08
23,282	tetrahidro-2,2-dimetil-5-(1-metil-1-propenil)-furano	-	-	-	-	-	-	8,34E+07	-
32,624	2-metil-5-(metiltio)-furano	-	-	1,22E+08	4,28E+08	1,97E+08	8,56E+07	2,70E+08	-
36,356	cis-linalol óxido	1,05E+08	-	-	-	-	1,56E+08	2,04E+08	-
37,972	3-furaldeído	6,16E+07	-	-	-	-	-	-	-
38,020	furfural	-	-	-	-	-	-	-	-
44,408	5-metil-2-furano carboxaldeído	-	-	-	-	-	-	4,78E+07	-
49,921	2-furano metanol	1,42E+07	1,74E+07	1,69E+07	2,83E+07	2,73E+07	-	2,12E+07	2,95E+07

T.R.(min)	Compostos Sulfurados	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
4,732	metanotiol	-	-	-	-	-	-	-	-
5,025	dissulfureto de carbono	1,82E+10	-	-	-	-	-	-	-
13,463	dissulfureto de dimetilo	1,47E+10	1,64E+10	1,48E+10	9,24E+09	1,93E+10	6,56E+09	1,43E+10	9,91E+09
22,579	dissulfureto de metil propil	-	-	-	-	-	-	-	-
24,082	3,4-dimetil-tiofeno	-	-	-	-	-	-	-	-
27,745	1,1'-tiobis-1-propeno	-	-	-	1,04E+08	-	-	-	-
27,755	5-metil-2(5H)-tiofenona	-	-	5,20E+07	-	-	-	-	-
27,856	2-metoxi-tiofeno	1,11E+08	6,52E+07	-	-	-	-	-	-
31,339	isotiocianato de alilo	-	-	-	-	-	-	-	-
32,261	trissulfureto de dimetilo	6,57E+07	4,24E+07	3,71E+07	5,31E+07	1,36E+08	1,41E+08	9,08E+07	1,27E+08
44,244	dimetilsulfóxido	-	-	-	-	-	-	-	-
51,376	2-tiofeno carboxaldeído	-	-	-	-	2,52E+07	-	3,10E+07	-
63,458	dimetil sulfona	1,34E+07	-	7,81E+06	-	-	-	1,05E+07	7,40E+06
69,046	S-metil metano tiosulfonato	-	-	-	-	-	-	-	-

T.R.(min)	Compostos Terpénicos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
25,116	<i>o</i> -cimeno	1,11E+08	1,74E+08	1,03E+08	1,21E+08	1,06E+08	1,12E+08	1,28E+08	1,23E+08
20,791	eucaliptol	-	-	-	-	-	-	-	-
35,971	<i>p</i> -cimeno	-	7,76E+07	-	9,67E+07	3,46E+07	2,95E+07	7,08E+07	3,76E+07
39,736	teaspirano	-	3,20E+08	-	-	-	-	1,33E+08	-
48,382	mentol	-	-	3,58E+07	-	-	-	6,46E+07	4,05E+07

T.R.(min)	Derivados Benzénicos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
33,277	tolueno	-	-	-	-	-	-	-	-
34,862	1,2,3,4-tetrahidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	-	-
35,662	2-etenil-1,3-dimetil-benzeno	1,80E+07	-	-	-	-	-	-	-
36,154	<i>o</i> -isopropenil tolueno	-	-	-	-	1,07E+08	-	-	8,74E+07
36,170	2-butenil-benzeno	-	1,92E+08	-	-	-	-	-	-
36,171	(2-metil-1-propenil)-benzono	-	-	1,59E+08	-	-	-	-	-
39,004	1,2,3,4-tetrametil-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
39,011	1-etil-2,4-dimetil-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
52,003	4,7-dimetil-benzofurano	-	4,13E+07	3,67E+07	-	-	-	5,88E+07	2,96E+07
54,076	1,2-dihidro-1,1,6-trimetil-naftaleno	-	9,77E+07	1,17E+08	5,17E+07	6,18E+07	1,90E+08	7,32E+07	9,10E+07
56,384	1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	-	3,38E+07	-	-	-	-	-	-
56,972	1-(3-metil butil)-2,3,5-trimetil benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
58,204	2,3-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-1H-indeno	-	-	-	-	-	-	-	-
62,915	1,2,3,4-tetrahidro-1,5-dimetil-naftaleno	-	-	-	-	-	-	1,87E+07	-
64,029	1,3,5-tris(1-metiletil)-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
64,243	1-(1-metil etenil)-3-(1-metiletil)-benzono	-	2,97E+07	-	-	-	-	-	-
69,507	2,7-dimetil-naftaleno	-	-	9,65E+06	9,94E+06	-	-	1,31E+07	-
74,108	2,4-dietil-1-metil-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
74,331	1-metoxi-2-(1-metil-2-metil enocicloptenil)-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
75,152	5-bromo-4-hidroxi- <i>m</i> -cimeno	-	-	-	-	-	-	-	-
79,911	ácido benzenocarboxílico	-	-	-	3,12E+07	1,05E+08	7,96E+07	5,59E+07	-
80,266	1-isociano-4-metil-benzono	-	-	-	-	-	-	-	-
T.R.(min)	Fenóis								
47,613	2-metoxi-4-metil-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
60,463	2-cloro-fenol	2,39E+07	2,43E+07	4,22E+07	5,02E+07	4,91E+07	5,15E+07	5,43E+07	2,13E+07
60,707	mequinol	-	-	-	1,68E+07	-	-	-	-
60,992	2-metoxi-fenol	-	-	2,71E+07	-	1,91E+07	-	2,34E+07	-
68,977	2-bromo-fenol	6,13E+07	9,59E+07	1,28E+08	1,46E+08	1,57E+08	1,17E+08	1,86E+08	8,03E+07
70,347	fenol	6,43E+07	8,64E+07	1,18E+08	1,20E+08	1,60E+08	1,26E+08	1,49E+08	6,31E+07
72,295	4-metil-fenol	6,72E+07	8,22E+07	3,36E+08	1,12E+08	2,38E+08	7,11E+07	4,08E+08	8,86E+07
72,493	hidroxitolueno butilado	6,24E+07	-	-	-	-	-	-	-
72,495	2,4,6-tris(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
72,848	4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
72,851	2-cloro-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	4,76E+07	4,33E+07	9,28E+07	1,17E+08	1,31E+08	1,30E+08	1,39E+08	7,62E+07
74,400	2-metil-5-(1-metiletil)-fenol	-	-	-	-	-	-	-	-
75,139	2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)-fenol	1,26E+07	4,72E+07	2,21E+08	2,34E+08	2,63E+08	2,74E+08	-	1,15E+08
76,574	<i>p</i> -tert-butil-fenol	1,10E+08	7,16E+07	1,42E+08	1,47E+08	1,44E+08	1,42E+08	1,49E+08	9,35E+07

T.R.(min)	Outros Compostos	CP 9	CP 10	CP 11	CP 12	CP 13	CP 14	CP 15	CP 16
11,114	triclorometano	-	-	-	1,73E+09	-	-	-	-
18,729	1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	-	-	-	1,67E+08
28,329	3-metil-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico anidrido	-	-	-	-	-	-	-	-
42,519	N-benzil-N-etil-p-isopropilbenzamida	-	-	1,23E+08	-	-	-	-	-
46,070	1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol	-	-	-	4,63E+07	-	-	-	-
46,245	trans-3,5,6,8a-tetrahidro-2,5,5,8a-tetrametil-2H-1-benzopirano	-	7,45E+07	-	-	-	-	-	-
46,417	benzonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
53,900	1-(3,5-bis-trifluoro metil fenil)etanol	-	-	-	-	-	-	-	-
55,584	metoxi-fenil-oxima	-	-	3,97E+07	-	7,02E+07	1,16E+08	-	-
57,644	8-bromo-neoisolongifoleno	-	-	3,32E+07	-	-	-	-	-
58,150	2-etil acridina	1,54E+07	-	-	-	-	-	-	-
60,048	ácido alantoico	1,73E+07	-	-	-	-	-	-	-
61,777	2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato	-	-	-	2,72E+07	-	-	-	-
61,658	1-(1,1-dimetiletil)-2-metil-1,3-propanodil ester-2-metil-ácido propanoico	8,89E+07	-	-	-	4,89E+07	5,92E+07	5,85E+07	-
61,818	4,5,6,7-tetrametil-2H-isoindol	-	1,17E+08	-	-	-	-	-	-
61,848	2,2,4-trimetil-3-carboxi isopropil-isobutil pentanoato	-	-	-	-	-	-	-	-
62,899	4-metil-quinolina-1-óxido	-	-	-	1,27E+07	-	-	-	-
64,019	2,3-dimetoxi-5-aminocinamonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-
71,158	4,4,5,8-tetrametil-4H-1-benzopirano	-	-	-	-	-	-	-	-
73,616	4-metoxi-quinolina	-	-	-	-	-	-	-	2,88E+07
73,727	N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoiloxi)sucinimida	-	-	-	-	-	-	-	-
73,730	2-metil-1(2H)-isoquinolinona	-	-	-	-	-	-	-	-
74,338	$\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -cresol	-	-	1,52E+08	5,30E+08	1,10E+08	1,42E+08	8,94E+07	-
80,267	indol	-	6,01E+07	-	-	-	-	-	-
80,261	1-isociano-2-metil-benzeno	-	-	-	-	-	-	5,68E+07	-
80,271	$\alpha$ -(hidroxiimino)-benzenopropanoico	-	-	-	-	-	-	-	-
82,870	ftalato diisobutilo	-	-	1,77E+07	-	-	-	-	-
83,072	ftalato isobutil nonilo	-	-	-	-	-	-	-	-