

Patologia das Doenças

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



Atena
Editora

Ano 2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 1)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-84-0

DOI 10.22533/at.ed.840181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

Atena Editora

2018

APRESENTAÇÃO

A obra “Aspectos das Doenças Infectocontagiosas Sexualmente Transmissíveis” aborda uma série de livros de publicação da Atena Editora; em seu I volume, apresenta em seus 16 capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças sexualmente transmissíveis analisados em algumas regiões brasileiras.

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST's) readquiriram importância nos últimos anos devido ao aumento de sua incidência, se alastrando de modo mais expressivo nas regiões subdesenvolvidas. Neste sentido, houve uma ampliação e intensificação do diálogo entre o governo e os diversos setores inerentes para criar políticas públicas capazes de prevenir e tratar as DST's, como o as hepatites virais, sífilis e HIV/Aids.

O conhecimento dos dados epidemiológicos regionais é fundamental para elaboração das estratégias públicas dirigidas de combate e prevenção, permitindo assim a avaliação da vulnerabilidade, de comportamentos e risco dos grupos regionais.

Este volume dedicado às doenças infectocontagiosas sexualmente transmissíveis traz um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Sífilis, Hepatites e HIV, em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das DST's e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
PROTOCOLO MUNICIPAL DE SÍFILIS DE CUIABÁ/MT: CONSTRUÇÃO COLETIVA COM PROFISSIONAIS DE SAÚDE E GESTORES	
<i>Audrey Moura Mota-Gerônimo</i>	
<i>Heloisa Maria Pierro Cassiolato</i>	
<i>Liney Maria Araújo</i>	
<i>Giordan Magno da Silva Gerônimo</i>	
CAPÍTULO 2	17
SÍFILIS ADQUIRIDA EM ADULTO, SÍFILIS EM GESTANTE E SÍFILIS CONGÊNITA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA EM UM MUNICÍPIO DA BAHIA	
<i>Iury da Paixão Santos</i>	
<i>Juliana Nascimento Andrade</i>	
CAPÍTULO 3	34
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE SÍFILIS GESTACIONAL NO MUNICÍPIO DE CACOAL – RO ENTRE OS ANOS DE 2013 E 2016	
<i>Hannihe Lissa Bergamin</i>	
<i>Bruno Fuzari Silva</i>	
<i>Sara Regina Vaz Garcia</i>	
<i>Andressa de Oliveira da Costa</i>	
CAPÍTULO 4	39
INTERVENÇÕES DE ENFERMAGEM NA ATENÇÃO BÁSICA EM UM CASO DE SÍFILIS GESTACIONAL: RELATO DE EXPERIÊNCIA	
<i>Layala de Souza Goulart</i>	
<i>Carolina Letícia Farias Silva</i>	
<i>Priscila Maria Marcheti Fiorin</i>	
<i>Margarete Knoch Mendonça</i>	
<i>Oleci Pereira Frota</i>	
CAPÍTULO 5	43
ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES DE SÍFILIS CONGÊNITA NO ESTADO DE ALAGOAS NO PERÍODO DE 2010-2013	
<i>Elinadja Targino do Nascimento</i>	
<i>Tatiane da Silva Santos</i>	
<i>Raniella Ramos de Lima</i>	
CAPÍTULO 6	51
METABONÔMICA BASEADA EM RMN DE ¹ H NA AVALIAÇÃO DAS HEPATITES B E C	
<i>Joelma Carvalho Santos</i>	
<i>Andrea Dória Batista</i>	
<i>Ricardo Oliveira da Silva</i>	
<i>Edmundo Pessoa de Almeida Lopes</i>	
CAPÍTULO 7	67
INCIDÊNCIA DA HEPATITE B NO NORDESTE BRASILEIRO	
<i>Everly Santos Menezes</i>	
<i>Alexandre Wendell Araujo Moura</i>	
<i>Denise Macêdo da Silva</i>	
<i>Edilson Leite de Moura</i>	
<i>Ana Caroline Melo dos Santos</i>	
<i>Willian Miguel</i>	
<i>Jean Moisés Ferreira</i>	
<i>Adriely Ferreira da Silva</i>	

*Elaine Virgínia Martins de Souza Figueredo
Karol Firemande Farias*

CAPÍTULO 8 78

PERFIL GENOTÍPICO DA HEPATITE C NO ESTADO DE ALAGOAS, NO PERÍODO DE 2010 A 2013

*Fernando Wagner da Silva Ramos
Jean Fábio Gomes Ferro
Divanete Ferreira Cordeiro da Silva
Michel Alves do Nascimento
Núbia Lins Araújo
Jair Fae
Elísia Maria Oliveira de Almeida Ramos
Fabiano Timbó Barbosa
Célio Fernando de Sousa-Rodrigues*

CAPÍTULO 9 82

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES VIRAIS EM CRIANÇAS NO ESTADO DE ALAGOAS, 2007 A 2017

*Alexandre Wendell Araujo Moura
Everly Santos Menezes
Ana Caroline Melo dos Santos
Willian Miguel
Jean Moisés Ferreira
Adriely Ferreira da Silva
Denise Macêdo da Silva
Edilson Leite de Moura
Karol Fireman de Farias
Elaine Virgínea Martins de Souza Figueiredo*

CAPÍTULO 10 94

PREVALÊNCIA DAS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS EM POPULAÇÃO INDÍGENA NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

*Fabianne Araújo Gomes dos Santos Alves
Alcione de Oliveira dos Santos
Adriana Maria de Andrade
Suyane da Costa Oliveira
Maria de Lourdes Borzacov
Juan Miguel Villalobos-Salcedo
Deusilene Souza Vieira Dall'Ácqua*

CAPÍTULO 11 107

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE USUÁRIOS DE DROGAS ILÍCITAS EM MUNICÍPIO À MARGEM DE RIOS NA AMAZÔNIA BRASILEIRA.

*Viviane Alves de Sousa
Suzane Carvalho Monteiro
Izadora Rodrigues Gaspar
Andréia Pereira Andrade
Suzy D. Barbosa Pacheco
Luiz Marcelo L. Pinheiro
João Renato R. Pinho
Benedikt Fischer
José Alexandre R. Lemos
Aldemir B. Oliveira-Filho*

CAPÍTULO 12 118

LEVANTAMENTO DOS CASOS SORO REAGENTES PARA O HIV NO MUNICÍPIO DE TOCANTÍNIA, NO ESTADO DO TOCANTINS, ENTRE OS ANOS DE 2010 E 2015.

*Marina Helena Lavôr Gatinho
Rafael Rodrigues Martins*

Aline Aguiar de Araújo
Michele Cezimbra Perim Gatinho
Erminiana Damiani de Mendonça Pereira

CAPÍTULO 13..... 131

PREVALÊNCIA DE COINFECÇÕES EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E COM HISTOPLASMOSE INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE REFERENCIA DE SALVADOR, BAHIA DURANTE OS ANOS DE 2014 E 2013.

Rumy Katayose de Almeida
Érica Gomes dos Santos
Ismin Cardoso Ledo
Isadora Serra Reis
Fernando Sérgio da Silva Badaró

CAPÍTULO 14..... 138

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO DE UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO AMAZONAS

Thaynah dos Santos Oliveira
Gabriela Moraes de Abreu
Marcel Gonçalves Maciel
Anakena Ibaceta Díaz

CAPÍTULO 15..... 155

COINFECÇÃO DE HIV/AIDS E TUBERCULOSE EM RORAIMA NO PERÍODO DE 2009 A 2014

Maria Soledade Garcia Benedetti
Elba Urzedo de Freitas Lamounier
Ângela Maria Felix
Maria Gorete Sousa Alves

CAPÍTULO 16..... 160

COINFECÇÃO DE PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS EM GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Raimundo Nonato Silva Gomes
Elaine Cristine Santos Serejo de Oliveira
Vânia Thais Silva Gomes
Maria Silva Gomes
Larissa Vanessa Machado Viana
Charlles Nonato da Cunha Santos
Camila de Souza Carneiro
Nytale Lindsay Cardoso Portela

SOBRE A ORGANIZADORA 169

METABONÔMICA BASEADA EM RMN DE ^1H NA AVALIAÇÃO DAS HEPATITES B E C

Joelma Carvalho Santos

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Tropical. Recife – Pernambuco

Andrea Dória Batista

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Hospital das Clínicas. Recife – Pernambuco

Ricardo Oliveira da Silva

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Departamento de Química Fundamental. Recife –
Pernambuco

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Departamento de Medicina Clínica, Hospital das
Clínicas. Recife – Pernambuco

RESUMO: Acrescente utilização das ferramentas ômicas tem mostrado uma visão mais complexa no diagnóstico e avaliação da infecção crônica pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV). Nesta revisão, discutimos a aplicabilidade da metabonômica como ferramenta na avaliação de pacientes infectados pelo HBV ou HCV, e seu potencial para a descoberta de biomarcadores que possam ajudar a orientar intervenções clínicas. A metabonômica fornece informações sobre o diagnóstico e monitorização da progressão de doenças de forma objetiva, e permite uma análise do perfil de metabólitos endógenos de forma minimamente invasiva com

uma única amostra, frequentemente através do uso da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H). O número de pesquisas utilizando essa estratégia vem crescendo exponencialmente, tanto no desenvolvimento de novos métodos quanto de novas aplicações. Esse crescimento deve-se principalmente ao grande potencial no diagnóstico de doenças, descoberta de novos biomarcadores e identificação das vias metabólicas alteradas devido a doenças ou tratamentos. Assim, a metabonômica tem sido empregada com sucesso na identificação e na avaliação da infecção pelo HBV, HCV e complicações da doença hepática crônica viral como fibrose hepática e carcinoma hepatocelular. No entanto, ainda que potenciais biomarcadores tenham sido identificados, principalmente envolvendo o metabolismo energético, e de proteínas e lipídios, ainda é necessário número maior de estudos clínicos para avalia-los. Espera-se, portanto, que em um futuro próximo, ocorra a utilização dos biomarcadores identificados através da metabonômica, e que esta seja utilizada como ferramenta diagnóstica na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: HBV, HCV, Metabonômica, Espectroscopia de Ressonância Magnética de Hidrogênio-1.

ABSTRACT: The increasing use of the omics

strategy has shown a more complex view of diagnosis and assessment of chronic hepatitis B (HBV) and C (HCV) infection. In this review, we discuss the applicability of metabonomics approaches as a tool in the assessment of chronic HBV or HCV infected patients, and its potential for biomarker discovery which may help guide clinical interventions. Metabonomics is a powerful tool that provides important information on the diagnosis and assessment of disease progression, objectively, and allows an analysis of endogenous metabolites profile in a minimally invasive way using a single sample, often through proton Nuclear Magnetic Resonance ($^1\text{H-NMR}$). Spectroscopy. The number of studies using this strategy has witnessed exponential growth in both methods development and applications. This growth is mostly due to the great potential in the investigation of physiological status, diagnosing diseases, discovering new biomarkers and identification of altered metabolic pathways due diseases or treatments. Consequently, metabonomics has been successfully applied to identify and assess HBV and HCV infections, and chronic viral liver disease complications, including liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. However, even though some biomarkers have been identified, mainly involving energy, protein and lipid metabolism, it is still necessary to make a larger number of clinical studies to evaluate them. Therefore, it is expected in a near future, that the use of biomarkers identified through metabonomics will occur, and that this strategy can be used as a diagnostic tool in clinical practice.

KEYWORDS: HBV, HCV, metabonomics, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy.

1 | INTRODUÇÃO

A evolução subclínica da infecção aguda pelos vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV) resulta em infecções que geralmente só são diagnosticadas quando se tornam crônicas. Assim, o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e um melhor entendimento das infecções por esses vírus são importantes na identificação precoce da doença e na prevenção de complicações mais graves (IRSHAD; MANKOTIA; IRSHAD, 2013).

Além disso, a prática clínica atual concentra-se em um número pequeno de marcadores bioquímicos diretamente relacionados à fisiopatologia das doenças, e não consideram as interações das moléculas menores e o metaboloma como um todo (TRIVEDI; HOLLYWOOD; GOODACRE, 2017).

Alternativamente, a metabonômica, que é uma estratégia analítica que aplica formalismos de estatística multivariada a dados espectrais obtidos de biofluidos, permite obter informações importantes sobre o diagnóstico e monitorização da progressão de doenças de forma objetiva (DONA et al., 2014). Os primeiros trabalhos utilizando a estratégia metabonômica datam de 1999 e início dos anos 2000 (LINDON et al., 2000; NICHOLSON; LINDON; HOLMES, 1999). A estratégia permite classificar as amostras em função do status bioquímico do paciente, além de indicar a variação na concentração relativa de metabólitos endógenos associados à classificação realizada.

Assim, é possível caracterizar um perfil de identificação de forma minimamente invasiva e utilizando uma única amostra (BARTON et al., 2008; HOLMES et al., 2015). Amostras de urina, soro ou plasma são as mais comumente utilizadas na estratégia metabonômica (BOLLARD et al., 2005).

A metabonômica tem sido empregada com sucesso na identificação e no estudo de várias doenças infecciosas como hepatite B (HOU; DUAN, 2016), hepatite C (GODOY et al., 2010), coinfeção por esquistossomose e hepatite B ou C (GOUVEIA et al., 2017), e complicações da doença hepática crônica viral como fibrose hepática (BATISTA et al., 2018; EMBADE et al., 2016; SANDS et al., 2015), e carcinoma hepatocelular (HCC) (LADEP et al., 2014). Esses estudos envolvem a utilização de uma técnica de espectroscopia de alta resolução, geralmente ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 (RMN de 1H) ou espectrometria de massas, em conjunto com ferramentas de análise estatística multivariada (BARTON et al., 2008).

Embora alguns estudos em metabonômica tenham avaliado pacientes com hepatite B e C crônica, sugerindo possíveis vias metabólicas alteradas nestas infecções e em suas complicações, ainda não existem biomarcadores uniformes, sensíveis e específicos descritos na literatura, sendo necessário um número maior de estudos clínicos para avaliá-los (SCHOEMAN et al., 2016; YU et al., 2017; ZHENG et al., 2017).

Neste capítulo, discute-se a relevância da estratégia metabonômica na avaliação de pacientes com hepatite B e C, e seu potencial para a descoberta de biomarcadores que possam ajudar a orientar intervenções clínicas.

2 | DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HBV E HCV

A infecção pelo HBV e pelo HCV constituem causa importante de doença hepática crônica, e induzem complicações como cirrose e HCC (IRSHAD, 2013; SAEED, 2014) previously called blood transmitted non-A, non-B infection, is prevalent globally and poses a serious public health problem worldwide. The diagnosis of HCV infection has evolved from serodetection of non-specific and low avidity anti-HCV antibodies to detection of viral nucleic acid in serum using the polymerase chain reaction (PCR). Estima-se que cerca de 240 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo HBV, enquanto 80 milhões apresentem infecção pelo HCV em todo o mundo (WHO, 2017). No Brasil, a taxa de detecção dos casos confirmados de infecção pelo HBV e pelo HCV, em 2016, foi de 6,9 e 13,3 por 100.000 habitantes, respectivamente (BRASIL, 2017).

Apesar do alto número de infectados crônicos, devido ao início silencioso e à progressão lenta da doença, a maioria permanece sem diagnóstico, evidenciando-se a necessidade de políticas contínuas de triagem em todo país (WHO, 2017). Além disso, o diagnóstico preciso e precoce da infecção permite o tratamento adequado da doença e tem impacto direto sobre a qualidade de vida do indivíduo, além de prevenir

complicações (BRASIL, 2017).

Atualmente, o diagnóstico da infecção crônica por esses vírus é baseado na detecção de marcadores presentes no sangue ou fluido oral, e realizado através de testes sorológicos (ensaios imunoenzimáticos, ensaios luminescentes ou testes rápidos imunocromatográficos), seguidos pela confirmação do diagnóstico primário por testes moleculares, como a quantificação da carga viral, determinação do genótipo e de cepas mutantes resistentes para tratamento antiviral. A presença de sinais de hepatite crônica pode ser baseada em aminotransferases elevadas e confirmada pela histologia (BRASIL, 2015; EASL, 2016, 2017; VILLAR et al., 2015)(II).

Deve-se considerar, no entanto, o período de janela diagnóstica para os testes sorológicos disponíveis no Brasil, que varia entre 30 a 60 dias para a infecção pelo HBV, e entre 15 a 150 dias para o HCV (BRASIL, 2015). Contudo, a utilização da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) possibilita uma detecção mais precoce da infecção, aproximadamente 25 dias para o HBV-DNA e de 1 a 2 semanas para o HCV-RNA. Esse período pode ser reduzido ainda mais com a implantação da Tecnologia de Amplificação de Ácidos Nucleicos (kit NAT), disponível na Hemorrede nacional, cerca de 10 a 12 dias para o HBV e 11 dias para o HCV (BRASIL, 2013).

3 | A METABONÔMICA

A metabonômica é definida como a medida quantitativa da resposta metabólica dinâmica e multiparamétrica dos sistemas vivos à estímulos fisiopatológicos ou modificações genéticas, que surgiu da aplicação da espectroscopia de RMN de ¹H para analisar a composição metabólica dos componentes de fluidos biológicos, células e tecidos (NICHOLSON; LINDON; HOLMES, 1999).

É comum, na literatura, o uso dos termos metabonômica e metabolômica como sinônimos. No entanto, há uma distinção filosófica importante entre os termos que resulta numa diferenciação em relação à técnica utilizada para identificação e quantificação dos metabólitos presentes no biofluido analisado. A estratégia metabolômica busca uma descrição analítica das amostras biológicas através da identificação e quantificação absoluta dos metabólitos, associando-a a discriminação dos grupos com status bioquímico diferentes. Nestes casos, é necessária a utilização de uma técnica de separação de misturas, como a cromatografia gasosa ou líquida, associada a um sistema de detecção de alta sensibilidade, como a espectrometria de massas (DUNN; ELLIS, 2005; NICHOLSON; LINDON, 2008). Por outro lado, na metabonômica, a correlação com o status bioquímico é realizada a partir da análise do perfil de metabólitos endógenos, sendo obtida uma quantificação relativa dos metabólitos endógenos. Assim, o método espectrométrico pode ser empregado sem necessidade da utilização de uma técnica de separação de misturas. A ferramenta

espectrométrica normalmente utilizada em ensaios metabonômicos é a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 (RMN de H-1), pois permite a identificação dos metabólitos e a quantificação relativa dos mesmos, com o mínimo de manipulação da amostra (DUNN; ELLIS, 2005; ROSS et al., 2007).

A metabonômica é caracterizada ainda como uma nova área do período “pós-genômico”, a qual constitui o centro dos sistemas biológicos em conjunto com a genômica, a transcriptômica e a proteômica, constituindo em um dos campos de pesquisa em ciências da vida mais ativos do mundo (YU et al., 2017).

O número de pesquisas utilizando essas estratégias vem crescendo exponencialmente, tanto no desenvolvimento de novos métodos, quanto de novas aplicações. Esse crescimento deve-se principalmente ao grande potencial na investigação do estado fisiológico, diagnóstico de doenças, descoberta de novos biomarcadores e identificação das vias metabólicas alteradas devido a doenças ou tratamentos (BHARTI; ROY, 2012; NAGANA GOWDA; RAFTERY, 2016)“ISSN” : “01659936”, “abstract” : “This review illustrates the need to use nuclear magnetic resonance (NMR).

O Gráfico 1 apresenta a evolução, ao longo dos anos, do número de artigos publicados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2017 na base de dados PubMed, utilizando no título os termos “metabonomic” OR “metabonomics” OR “metabolomic” OR “metabolomics”. Nesse período foram publicados 7135 artigos, com mais artigos publicados em 2017 (18,1%) e 2016 (16,5%). Em 2018, até o mês de junho, 166 artigos foram publicados.

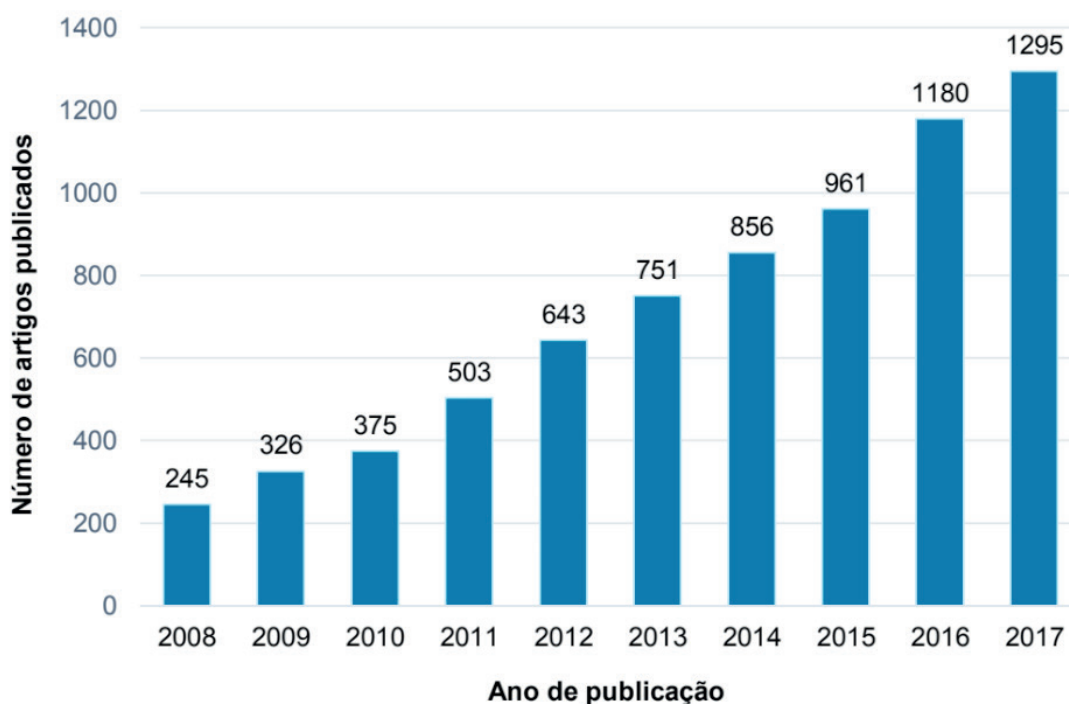


Gráfico 1 – Frequência absoluta de artigos publicados no PubMed, no período de 2008 a 2017, utilizando os termos de busca “metabonomic” OR “metabonomics” OR “metabolomic” OR “metabolomics”.

Fonte: gráfico elaborado pelos autores com dados do PubMed. Acesso em 19 de junho de 2018.

As espectrometrias de RMN e de massas são ferramentas amplamente utilizadas, na Química, para elucidação estrutural dos compostos orgânicos. Portanto, elas são ideais e destacam-se na produção de dados metabólicos multivariados (NICHOLSON et al., 2002). A RMN, por ser uma técnica não destrutiva, aplicável a biomateriais intactos e que proporciona informações relacionadas à determinação das estruturas moleculares sem a necessidade de tratamento químico ou físico antes das análises, é muitas vezes preferida em relação às outras ferramentas analíticas (KEUN, 2006; NICHOLSON et al., 2002).

A presença abundante do hidrogênio nas biomoléculas, assim como a distribuição favorável do isótopo e a sua sensibilidade magnética, faz da RMN de ^1H uma escolha preferencial para a geração dos espectros. No entanto, outros isótopos como o ^{13}C , ^{31}P e ^{15}N também podem ser utilizados (KEUN, 2006). Na análise por RMN de ^1H de uma amostra típica de fluido biológico, todas as espécies que contêm hidrogênio, incluindo quase todos os metabólitos, originam sinal no espectro, desde que estejam presentes em concentrações acima do limite de detecção. O espectro de RMN de um fluido biológico é, portanto, a sobreposição dos sinais de todos os metabólitos presentes neste fluido (NICHOLSON; LINDON, 2008). Por outro lado, considerando que a água é o principal constituinte dos fluidos biológicos, o espectro é dominado pelo mesmo, exigindo o uso de técnicas que possam minimizar a intensidade desse sinal (LENZ; WILSON, 2007).

Considerando que a metabonômica determina a resposta metabólica de um organismo a um estímulo fisiológico, a partir de dados espectrais de RMN, esta análise é iniciada com a obtenção dos espectros de RMN do biofluido, o qual contém sinais de centenas de metabólitos (Figura 1A). Após esta etapa, são utilizadas técnicas de reconhecimento de padrões para analisar como os espectros de amostras de indivíduos com a doença diferem daqueles a partir dos indivíduos controles. Assim, as amostras são projetadas em um novo sistema de coordenadas (Figura 1B), revelando a discriminação entre os grupos. Além de separar as amostras em função do status bioquímico, é preciso identificar quais variáveis estão associadas a essa discriminação. Para isso, as variáveis originais (deslocamento químico, δ) são projetadas no novo sistema de coordenadas (Figura 1C), revelando quais deslocamentos são importantes para a discriminação, bem como sua concentração varia no biofluido em função do status bioquímico. Na sequência, é realizada a atribuição dos sinais (Figura 1D), identificando os metabólitos mais relevantes para a discriminação entre os grupos. Por fim, uma explicação bioquímica é proposta para a discriminação observada (GROMSKI et al., 2015; NICHOLSON; LINDON, 2008).

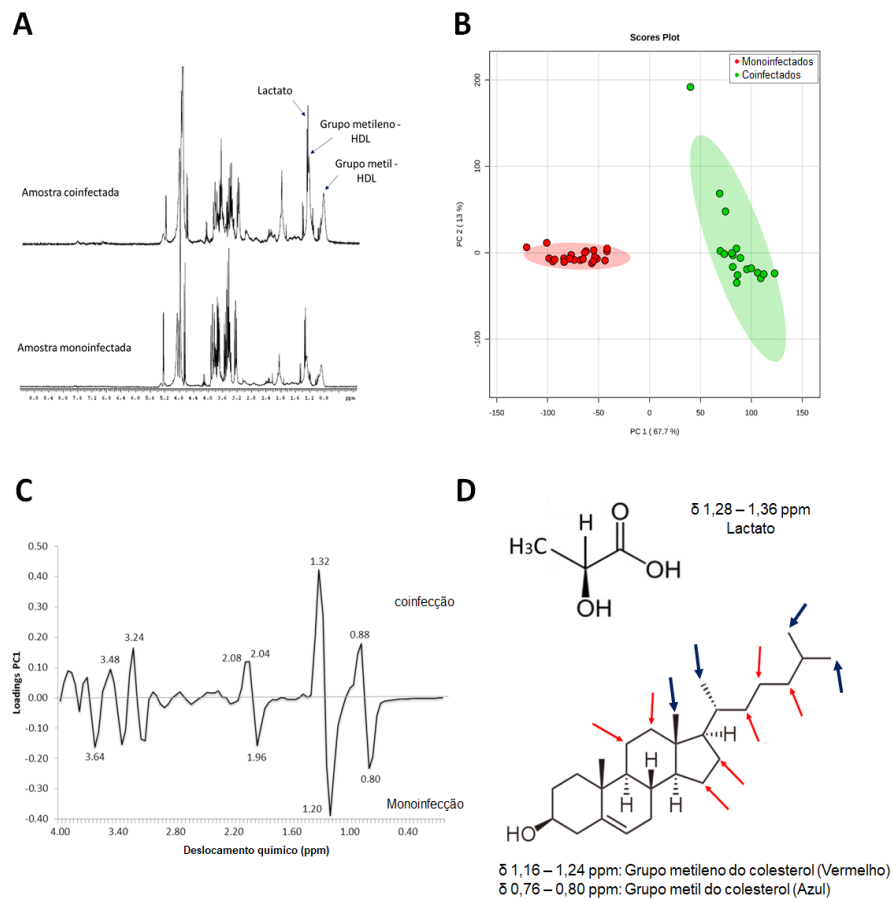


Figura 1 - O processo de análise metabonômica

Fonte: Gouveia et al. (2017), adaptado.

Legenda: (A) aquisição e processamento do espectro; (B) técnicas de reconhecimento de padrões para separação dos grupos; (C) gráfico de loadings; (D) identificação dos sinais individuais e determinação da estrutura dos metabólitos.

A análise estatística dos espectros é realizada através de técnicas não supervisionadas, como a Análise de Componentes Principais (PCA), e de técnicas supervisionadas, como Análise de Discriminantes Lineares (LDA), Análise Discriminantes por Mínimos Quadrados Parciais (PLS-DA) (NICHOLSON et al., 2002) e Análise de Discriminante Ortogonal por Mínimos Quadrados Parciais (OPLS-DA) (BYLESJO et al., 2006) evaluated by cDNA microarray technology, have been reported for the National Cancer Institute (NCI). Estas análises permitem a identificação de mudanças no perfil de metabólitos endógenos dos fluidos biológicos, quando expostos a agentes químicos, hábitos alimentares ou estados patológicos (NICHOLSON et al., 2002).

Métodos como a PCA são denominados técnicas não supervisionadas, visto que não é necessário conhecimento, *a priori*, da classe das amostras. A PCA é frequentemente a primeira etapa na análise de dados, pois busca encontrar padrões naturais de agrupamento entre as amostras, através de uma análise exploratória. Com a obtenção de novas variáveis, as componentes principais (PCs), é possível reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados e, portanto, preservando o máximo de informações relevantes do conjunto de dados original (GROMSKI et al., 2015).

A redução da dimensionalidade do conjunto de dados acaba por permitir extrair a informação desejada usando um número reduzido de amostras, uma vez que a variância no conjunto de dados é reunida em poucas variáveis, permitindo selecionar as de interesse. Por isso, o número de amostras utilizados nos ensaios metabonômicos, em geral, é reduzido, quando comparado aos ensaios clínicos comumente encontrados na literatura. A Tabela 1 apresenta o número de amostras utilizadas nos trabalhos que fizeram uso da estratégia metabonômica. (EMBADE et al., 2016; SARFARAZ et al., 2016; WEI et al., 2012) metabolic profiling of serum samples from patients with HCC (n=40).

Por sua vez, os métodos supervisionados como LDA, PLS-DA e OPLS-DA usam informações de classe para maximizar a separação entre os grupos, sendo capazes de prever a que classe uma amostra desconhecida pertence (NICHOLSON et al., 2002). Na PLS-DA, busca-se a relação entre as variáveis dependentes (Y) e as variáveis independentes (X), e a obtenção de variáveis latentes que explicam a máxima correlação entre os dados e a informação de classes das amostras (BALLABIO; CONSONNI, 2013). Para uma melhor interpretação dos dados, é possível utilizar um filtro de correção de sinal ortogonal no modelo PLS, permitindo assim, que OPLS-DA separe a variância preditiva da não preditiva (ortogonal) (WORLEY; POWERS, 2015).

Além disso, essas técnicas fornecem vários parâmetros estatísticos, como os *loading weights*, ou pesos, que indicam a contribuição de cada variável, os escores denominados de importância da variável para a projeção (VIP) e os coeficientes de determinação (R^2) e de predição dos modelos (Q^2), que podem ser usados para identificar as variáveis mais importantes para o modelo e a qualidade da classificação e predição (GROMSKI et al., 2015).

4 | METABONÔMICA BASEADA EM RMN DE ^1H NA AVALIAÇÃO DAS HEPATITES B E C

Vários estudos buscaram estabelecer um perfil metabólico como uma abordagem valiosa na caracterização de doenças e na identificação de biomarcadores do estado fisiológico e patológico dos indivíduos (BARTON et al., 2008). Para investigar como a estratégia metabonômica é empregada no estudo das hepatites B e C, utilizamos a base de dados PubMed, considerando os trabalhos publicados entre janeiro de 2008 e junho 2018. Foram utilizados os seguintes argumentos de busca nos títulos: “metabonomic” OR “metabonomics” OR “metabolomic” OR “metabolomics” OR “metabolic phenotyping” OR “metabolic characterization” OR “metabolite profiling” OR “NMR” AND “hepatites”. Isto resultou em 57 artigos.

Na sequência, foram selecionados apenas os artigos que avaliaram a utilização da metabonômica baseada em RMN de ^1H na avaliação da infecção pelo HBV ou HCV em amostras de sangue ou urina, e foram excluídos os artigos de revisão, os

que utilizaram outros métodos de análise que não a espectroscopia de RMN de ^1H , os que avaliaram outras doenças, fármacos ou estrutura viral, e os que utilizaram modelo animal ou *in vitro*, resultando em 8 artigos (Figura 2).

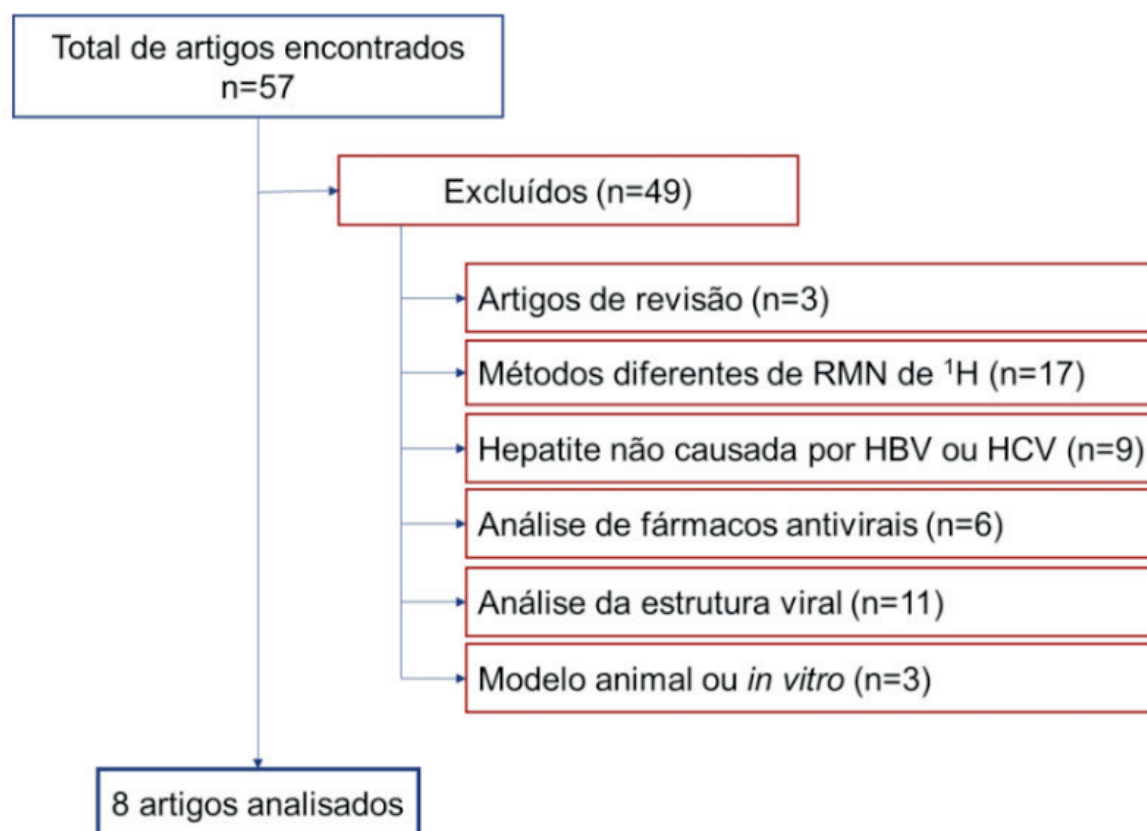


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos no banco de dados PubMed, no período de 2008 a 2018, utilizando os termos de busca “metabonomic” OR “metabonomics” OR “metabolomic” OR “metabolomics” AND “viral hepatitis” AND “NMR”.

Fonte: Fluxograma elaborado pelos autores com dados do PubMed. Acesso em 19 de junho de 2018.

Além dos 8 artigos encontrados no PubMed, 2 foram acrescentados por serem relevantes ao tema (EMBADE et al., 2016; ZHENG et al., 2017), conforme a Tabela 1. Em relação à infecção pelo HBV e pelo HCV, existem alguns estudos sobre a utilização da metabonômica na avaliação da hepatite B e C crônica, e suas complicações, como a fibrose hepática e HCC, buscando encontrar novos biomarcadores sensíveis e específicos, principalmente envolvendo o metabolismo energético e de proteínas e lipídios (EMBADE et al., 2016; SANDS et al., 2015; YU et al., 2017; ZHENG et al., 2017). No entanto, ainda não existem biomarcadores uniformes determinados, sendo necessário um número maior de estudos clínicos para avaliá-los (YU et al., 2017).

Autor (ano)	Amostra	Infecção	Parâmetros de avaliação	Metabólitos
Godoy et al. (2010)	Urina (66 amostras)	HCV <i>versus</i> controles saudáveis	S: 94% E: 97% A: 95%	Não investigado
Qi et al. (2012)	Soro (90 amostras)	HBV com cirrose compensada <i>versus</i> controles saudáveis	R ² : 0,941 Q ² : 0,836	Maiores níveis de glicose e lactato, e níveis mais baixos de lipídios e colina em cirróticos
		HBV com cirrose descompensada <i>versus</i> compensada	R ² : 0,784 Q ² : 0,598 A: 85%	Maiores níveis de piruvato, fenilalanina, succinato, lisina, histidina, alanina, glutamina, glutamato e creatinina, e menores níveis de LDL, VLDL e acetona em cirróticos compensados
Wei et al. (2012)	Soro (62 amostras)	HCV <i>versus</i> HCC	S: 80% E: 71%	Níveis aumentados de colina e valina, e níveis reduzidos de creatinina em HCC
Sands et al. (2015)	Plasma (113 amostras)	HCV com fibrose significativa <i>versus</i> controles saudáveis	AUC: 0,81	Níveis aumentados de fenilalanina e tirosina, e níveis reduzidos de alanina e LDL em pacientes com fibrose significativa
		HCV com fibrose avançada <i>versus</i> controles saudáveis	AUC: 0,89	Altos níveis de citrato, fenilalanina, VLDL e tirosina, e menores níveis de creatina, LDL e fosfatidilcolina em pacientes com fibrose avançada
Embade et al. (2016)	Soro (57 amostras)	HCV sem fibrose <i>versus</i> cirrose	R ² : 0,8 Q ² : 0,6 AUC: 0,922	Níveis reduzidos de colina acetoacetato, LDL, HDL glutamina e histidina, e altos níveis de VLDL, glicose e citrato em cirróticos. Altos níveis de creatinina e creatina no grupo sem fibrose
Sarfaraz et al. (2016)	Soro (45 amostras)	HCV com fibrose avançada <i>versus</i> fibrose significativa	R ² : 0,673 Q ² : 0,285 AUC: 0,86	Maiores níveis de histidina, metionina, tirosina, dimetilxantina, cafeína, e níveis reduzidos de asparagina, glutamina, creatinina, glicina e treonina em fibrose avançada
		HCV com atividade necroinflamatória moderada/avançada <i>versus</i> leve	R ² : 0,405 Q ² : 0,102 AUC: 0,73	Níveis aumentados de dimetilxantina, cafeína, metilsuccinato, tirosina, citrato e histidina, e menores níveis de creatina, n-acetilglicina e adenosina em necroinflamação moderada/avançada

Gabbani et al. (2017)	Plasma (71 amostras)	HCV com fibrose moderada / avançada <i>versus</i> cirrose	S: 71% E: 50% A: 62%	Não investigado
	Soro (73 amostras)		S: 59% E: 53% A: 56%	Não investigado
	Urina(578 amostras)		S: 71% E: 30% A: 50%	Não investigado
Gouveia et al. (2017)	Soro (40 amostras)	Monoinfecção HBV ou HCV <i>versus</i> coinfecção HBV ou HCV e esquistossomose	R ² : 98,1% Q ² : 97,5% A: 100%	Maiores níveis de HDL no grupo de monoinfectados e maiores níveis de lactato no grupo de coinfectados
Zheng et al. (2017)	Soro (70 amostras)	HBV <i>versus</i> controles saudáveis	R ² : 0,61 Q ² : 0,50	Altos níveis de histidina sérica e de citrato no grupo de infectados pelo HBV
		HBV sem fibrose <i>versus</i> cirrose	R ² : 0,58 Q ² : 0,41	Altos níveis de acetato, formato, piruvato e glutamina em cirróticos
Batista et al. (2018)	Soro (69 amostras)	HCV com fibrose significativa <i>versus</i> não significativa	S: 97,6% E: 92,6% A: 95,7%	Não investigado
		HCV com fibrose avançada <i>versus</i> não avançada	S: 96,4% E: 95,1% A: 95,7%	Não investigado
		HCV com cirrose <i>versus</i> não cirróticos	S: 100% E: 98,0% A: 98,6%	Não investigado

Tabela 1 – Estudos relevantes em metabonômica no período de 2010 a 2018, utilizando espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para a avaliação pacientes com infecção pelo HBV ou HCV, e os principais metabólitos identificados no soro.

Fonte: Tabela elaborada pelos autores com dados do PubMed. Acesso em 19 de junho de 2018. Legenda: A: acurácia; AUC: área sob a curva ROC; E: especificidade; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; Q²: coeficiente de predição do modelo; R²: coeficiente de determinação do modelo; S: sensibilidade.

Ao avaliar o diagnóstico da infecção pelo HBV e HCV, utilizando a metabonômica baseada em RMN de 1H para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C em amostras de urina, foi possível desenvolver um modelo capaz de diferenciar pacientes infectados pelo HCV de indivíduos não infectados (imunes para hepatite B) com sensibilidade de 94% e especificidade de 97% ($p < 0,0001$) (GODOY et al., 2010). Observou-se neste estudo, no entanto, que os níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) foram maiores no grupo dos infectados pelo HCV, visto que os indivíduos deste grupo estavam infectados por um vírus hepatotrópico, o que poderia estar discriminando um grupo do outro. E desta forma, o modelo metabonômico poderia não estar necessariamente identificando os pacientes com infecção pelo HCV, mas sim aqueles com alterações enzimáticas.

A espectroscopia de RMN de 1H também foi utilizada para diferenciar pacientes

coinfectados pelo HBV ou HCV e fibrose periportal por esquistossomose mansônica de pacientes monoinfectados pelo HBV ou HCV. O modelo construído a partir da PLS-DA mostrou acurácia, valores de R2 e Q2 iguais a 100%, 98,1% e 97,5%, respectivamente. Observou-se ainda que os níveis séricos de lactato foram maiores no grupo de coinfectados, enquanto os sinais atribuídos ao HDL foram mais intensos no grupo de monoinfectados, mostrando potencial como ferramenta diagnóstica em áreas endêmicas de *S. mansoni* (GOUVEIA et al., 2017).

Em relação à análise das anormalidades induzidas no metabolismo dos ácidos nucleicos pela proteína X do vírus da hepatite B (HBx) utilizando RMN de 1H, Yue et al. identificaram que o HBx induz inicialmente dano do DNA e, em seguida, interrompe o metabolismo dos ácidos nucleicos, que por sua vez bloqueia o reparo do DNA e induz a ocorrência de HCC (YUE et al., 2016).

Para a avaliação de complicações da hepatite C crônica, como a fibrose hepática utilizando a RMN de 1H e os formalismos LDA e PLS-DA, Batista et al. construíram modelos metabonômicos capazes de prever fibrose significativa, avançada e cirrose em pacientes com hepatite C. Foram observados valores de sensibilidade e especificidade acima de 95%, incluindo a zona cinza do APRI e FIB-4, mostrando-se promissora como marcador não invasivo de fibrose hepática nesses pacientes (BATISTA et al., 2018).

Sarfraz et al. além do estágio de fibrose, avaliaram também a atividade necroinflamatória em pacientes infectados pelo HCV, com área sob a curva ROC de 0,86 para discriminação de fibrose avançada e fibrose significativa, e de 0,73 para atividade necroinflamatória moderada a avançada e atividade leve (SARFARAZ et al., 2016).

Quando comparado o tipo de amostra biológica utilizada para análise do estágio de fibrose em pacientes com hepatite C crônica utilizando RMN de 1H, Gabbani et al. identificaram melhor sensibilidade utilizando plasma e urina (71%), melhor especificidade com soro (54%), e maior acurácia com plasma (62%) (GABBANI et al., 2017).

Ainda em relação à avaliação da fibrose hepática utilizando a RMN de 1H, Sands et al. construíram modelos metabonômicos por OPLS-DA comparando pacientes com hepatite C crônica e controles saudáveis, utilizando classificação de fibrose por METAVIR e índice ELF como padrão de referência. Os autores demonstraram que foi possível discriminar pacientes sem fibrose daqueles com fibrose moderada e daqueles com fibrose avançada. Pacientes com fibrose significativa e avançada apresentaram maiores níveis de atividade das enzimas ALT e AST, maiores níveis de citrato, tirosina e fenilalanina e metionina, e menores níveis de creatina, LDL, fosfatidilcolina e N-acetil- α 1-ácido-glicoproteína (SANDS et al., 2015).

De forma semelhante, Embade et al. foram capazes de distinguir pacientes com e sem fibrose hepática induzida pelo HCV, através da espectroscopia de RMN de 1H. Os autores demonstraram que pacientes cirróticos apresentaram maiores níveis

de atividade das enzimas ALT, AST e GGT, e identificaram a colina, o acetoacetato e as lipoproteínas de baixa densidade como biomarcadores discriminantes informativos para prever cirrose nestes pacientes, o que representa uma potencial aplicação diagnóstica para a espectroscopia de RMN (EMBADE et al., 2016).

Em relação ao carcinoma hepatocelular, Ladep et al. utilizaram a RMN de ¹H em amostras de urina de indivíduos com HCC decorrentes da infecção pelo HBV, no oeste da África, para determinar o perfil de metabólitos desses pacientes. As análises permitiram diferenciar indivíduos com HCC de indivíduos com cirrose relacionada ao HBV (sensibilidade de 84%, especificidade de 64%), com doença hepática crônica não cirrótica (sensibilidade de 84% e especificidade de 96%) e de controles saudáveis (sensibilidade de 87% e especificidade de 75%). Observou-se ainda maiores níveis de atividade da enzima ALT em pacientes com HCC, e que as mudanças associadas aos metabólitos dimetilglicina, 1-metilnicotinamida, metionina, acetilcarnitina, 2-oxoglutarato, colina e creatina, se mostraram mais úteis no diagnóstico do HCC quando comparadas a dosagem da alfa feto proteína no soro (LADEP et al., 2014).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na maioria das vezes, por se tratarem de infecções frequentemente assintomáticas, indivíduos infectados pelos vírus das hepatites B e C são diagnosticados apenas na fase crônica, ou quando começam a surgir complicações decorrentes da doença. Nesse contexto, destaca-se a importância da utilização de estratégias minimamente invasivas como a metabonômica para um diagnóstico mais rápido, tanto na descoberta de biomarcadores, quanto na compreensão sistêmica das causas subjacentes das doenças, utilizando uma única amostra de soro, plasma ou urina.

Além disso, diferentemente dos testes de dosagens de marcadores convencionais, os quais são realizados de forma isolada, a metabonômica permite discriminar e identificar esses marcadores em conjunto com os demais metabólitos endógenos. Dessa forma, espera-se que em um futuro próximo, ocorra a utilização dos biomarcadores descobertos através da metabonômica, e que esta seja incorporada como ferramenta diagnóstica na prática clínica.

REFERÊNCIAS

BALLABIO, D.; CONSONNI, V. Classification tools in chemistry. Part 1: linear models. PLS-DA. **Analytical Methods**, v. 5, p. 3790–3798, 2013.

BARTON, R. H. et al. High-throughput ¹H NMR-based metabolic analysis of human serum and urine for large-scale epidemiological studies: Validation study. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. SUPPL. 1, p. 31–40, 2008.

BATISTA, A. D. et al. Proton nuclear magnetic resonance-based metabonomic models for non-invasive

diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C : Optimizing the classification of intermediate fibrosis. **World Journal of Hepatology**, v. 10, n. 1, p. 105–115, 2018.

BHARTI, S. K.; ROY, R. Quantitative ¹H NMR spectroscopy. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 35, n. May, p. 5–26, 2012.

BOLLARD, M. E. et al. NMR-based metabonomic approaches for evaluating physiological influences on biofluid composition. **NMR in Biomedicine**, v. 18, n. 3, p. 143–162, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO HOSPITALAR E DE URGÊNCIA. **Implantação e Rotina dos Testes de Ácidos Nucleicos (NAT) em Serviços de Hemoterapia**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Manual técnico para o diagnóstico das Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite B e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico: hepatites virais**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BYLESJO, M. et al. Identification of genes involved in radiation-induced G 1 arrest y. **Journal of Chemometrics**, v. 20, p. 341–351, 2006.

DONA, A. C. et al. Precision High-Throughput Proton NMR Spectroscopy of Human Urine, Serum, and Plasma for Large-Scale Metabolic Phenotyping. **Analytical Chemistry**, v. 86, p. 9887–9894, 2014.

DUNN, W. B.; ELLIS, D. I. Metabolomics: Current analytical platforms and methodologies. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 285–294, 2005.

EASL. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 1, p. 153–194, 2016.

EASL. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 67, p. 370–398, 2017.

EMBADE, N. et al. Metabolic characterization of advanced liver fibrosis in HCV patients as studied by serum ¹H-NMR spectroscopy. **PLoS ONE**, v. 11, n. 5, p. 1–19, 2016.

GABBANI, T. et al. Metabolomic analysis with ¹H-NMR for non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis degree in patients with chronic hepatitis C. **Digestive and Liver Disease**, v. 49, n. 12, p. 1338–1344, 2017.

GODOY, M. M. G. et al. Hepatitis C virus infection diagnosis using metabonomics. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 17, p. 854–858, 2010.

GOUVEIA, L. R. et al. Diagnosis of coinfection by schistosomiasis and viral hepatitis B or C using ¹H NMR-based metabonomics. **PloS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0182196, 2017.

GROMSKI, P. S. et al. A tutorial review: Metabolomics and partial least squares-discriminant analysis - a marriage of convenience or a shotgun wedding. **Analytica Chimica Acta**, v. 879, p. 10–23, 2015.

- HOLMES, E. et al. The promise of metabolic phenotyping in gastroenterology and hepatology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 8, p. 458–471, 2015.
- HOU, Q.; DUAN, Z. J. Metabonomic window into hepatitis B virus-related hepatic diseases. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 1, p. 1–8, 2016.
- IRSHAD, M.; MANKOTIA, D. S.; IRSHAD, K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 44, p. 7896–7909, 2013.
- KEUN, H. C. Metabonomic modeling of drug toxicity. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 109, n. 1–2, p. 92–106, 2006.
- LADEP, N. G. et al. Discovery and validation of urinary metabolites for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in West Africans. **Hepatology**, v. 60, n. 4, p. 1291–1301, out. 2014.
- LENZ, E. M.; WILSON, I. D. Analytical Strategies in Metabonomics. **Journal of Proteome Research**, v. 6, p. 443–458, 2007.
- LINDON, J. C. et al. Metabonomics: metabolic processes studied by NMR spectroscopy of biofluids. **Concepts in Magnetic Resonance**, v. 12, n. 5, p. 289–320, 2000.
- NAGANA GOWDA, G. A.; RAFTERY, D. Biomarker Discovery and Translation in Metabolomics. **Current Metabolomics**, v. 1, n. 3, p. 227–240, 2016.
- NICHOLSON, J. K. et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. **Nature Reviews**, v. 1, p. 153–161, 2002.
- NICHOLSON, J. K.; LINDON, J. C. Metabonomics. **Nature**, v. 455, n. 23, p. 1054–1056, 2008.
- NICHOLSON, J. K.; LINDON, J. C.; HOLMES, E. “Metabonomics”: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. **Xenobiotica**, v. 29, n. 11, p. 1181–1189, nov. 1999.
- QI, S. W. et al. H NMR-based serum metabolic profiling in compensated and decompensated cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 3, p. 285–290, 2012.
- ROSS, A. et al. NMR Spectroscopy Techniques for Application to Metabonomics. In: LINDON, J. C.; NICHOLSON, J. K.; HOLMES, E. (Eds.). . **The Handbook of Metabonomics and Metabolomics**. 1. ed. Amsterdam: Elsevier B.V., 2007. p. 55–112.
- SAEED, U.; WAHEED, Y.; ASHRAF, M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: A review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. 2, p. 88–96, 2014.
- SANDS, C. J. et al. Metabolic phenotyping for enhanced mechanistic stratification of chronic hepatitis C-induced liver fibrosis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 1, p. 159–69, 2015.
- SARFARAZ, M. O. et al. A quantitative metabolomics profiling approach for the noninvasive assessment of liver histology in patients with chronic hepatitis C. **Clinical and Translational Medicine**, v. 5, n. 1, p. 33, 2016.
- SCHOEMAN, J. C. et al. Metabolic characterization of the natural progression of chronic hepatitis B. **Genome Medicine**, v. 8, n. 64, p. 1–13, 2016.
- TRIVEDI, D. K.; HOLLYWOOD, K. A.; GOODACRE, R. Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world. **New Horizons in Translational Medicine**, v. 3, n. 6, p. 294–305, 2017.

VILLAR, L. M. et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. **World Journal of Virology**, v. 4, n. 4, p. 323–342, 2015.

WEI, S. et al. Differentiating hepatocellular carcinoma from hepatitis C using metabolite profiling. **Metabolites**, v. 2, n. 4, p. 701–716, 2012.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on Hepatitis B and C Testing**. Geneva: World Health Organization, 2017.

WORLEY, B.; POWERS, R. Multivariate Analysis in Metabolomic. **Current Metabolomics**, v. 1, n. 1, p. 92–107, 2015.

YU, M. et al. Metabonomics Research Progress on Liver Diseases. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2017, n. Article ID 8467192, p. 1–10, 2017.

YUE, D. et al. Hepatitis B virus X protein (HBx)-induced abnormalities of nucleic acid metabolism revealed by ¹H-NMR-based metabonomics. **Scientific Reports**, v. 6, n. 24430, p. 1–13, 2016.

ZHENG, H. et al. Metabolic characterization of hepatitis B virus-related liver cirrhosis using NMR-based serum metabolomics. **Metabolomics**, v. 13, n. 10, p. 1–9, 2017.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-84-0



9 788585 107840