

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

Claudiane Ayres
(Organizadora)



**Atena**
Editora
Ano 2020

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

Claudiane Ayres
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dr^a Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Alborno – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Claudiane Ayres

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

N945 Novos paradigmas de abordagem na biomedicina contemporânea 2 / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-536-5

DOI 10.22533/at.ed.365202810

1. Biomedicina. I. Ayres, Claudiane (Organizadora). II. Título.

CDD 610.1

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Considerando os diversos campos de atuação do profissional de Biomedicina e sua incessante busca por novas descobertas tecnológicas, laboratoriais, diagnósticas, além de seu comprometimento com a saúde da população e com o meio ambiente, a editora Atena lança o e-book “NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2”, que traz 07 artigos que ajudam a esclarecer, fundamentar e evidenciar a atuação do profissional biomédico nas suas diversas áreas de trabalho.

Através desta leitura, você poderá descobrir e ampliar seus conhecimentos sobre diversas possibilidades e atualizações que envolvem a abordagem da Biomedicina.

Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A ASCENSÃO E A APLICAÇÃO DO NOVO BENZODIAZEPÍNICO: UMA REVISÃO SOBRE O CLOBAZAM

Greice Carolina Santos da Silva

Andressa Moreira Lima

Hannah Macêdo Nikiel

Juliana Bezerra Dória Lima

Lucas Mota Silva

Thassila Nogueira Pitanga

DOI 10.22533/at.ed.3652028101

CAPÍTULO 2..... 13

ASSOCIAÇÃO DA *HELICOBACTER PYLORI* COM O ANTÍGENO LEWIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ítalo Almeida Prestes

Isabella Poletti Bier

Thiago Silva Messias

Kaique Cesar de Paula Silva

DOI 10.22533/at.ed.3652028102

CAPÍTULO 3..... 23

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE *BLASTOCYSTIS* SP.: REVISÃO SISTEMÁTICA

Iohana Mendonça Pinheiro

Otilio Machado Pereira Bastos

Alynne da Silva Barbosa

Claudia Maria Antunes Uchôa Souto Maior

DOI 10.22533/at.ed.3652028103

CAPÍTULO 4..... 43

EXTENSÃO E ENSINO: A IMPORTÂNCIA DA LUDICIDADE NO CONHECIMENTO CIENTÍFICO PARA OS TRABALHOS ACADÊMICOS E EM COMUNIDADES

Emanuelle Rocha Nunes

Kaique Santos Reis

Fernanda Andrade Vieira

Raquel dos Santos Damasceno

Valéria Sacramento Santana

Pedro Costa Campos Filho

Ana Paula Melo Marinho

Silvia Maria Santos Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.3652028104

CAPÍTULO 5..... 51

MICRORNA-122 COMO BIOMARCADOR PARA RESPOSTA TERAPÊUTICA E PROGRESSÃO DE DOENÇA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C

CRÔNICA

Gabriela dos Santos Rodrigues
Bianca Catarina Azeredo Cabral
Cristiane Alves Villela-Nogueira
Rosane Silva
Luísa Hoffmann

DOI 10.22533/at.ed.3652028105

CAPÍTULO 6..... 63

**TOLVAPTAN VERSUS FUROSEMIDA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Ively Paixão Santos
João Pedro Cardoso de Oliveira
Lee Senhorinha de Almeida Andrade
Rana Pereira dos Santos Bastos
Thassila Nogueira Pitanga

DOI 10.22533/at.ed.3652028106

CAPÍTULO 7..... 73

**VULNERABILIDADES EM SAÚDE E AMBIENTE DE CATADORES DE
MATERIAIS RECICLÁVEIS EM TEMPOS DE COVID-19**

Josieli Agostini
Maria Assunta Busato

DOI 10.22533/at.ed.3652028107

SOBRE A ORGANIZADORA..... 83

ÍNDICE REMISSIVO..... 84

MICRORNA-122 COMO BIOMARCADOR PARA RESPOSTA TERAPÊUTICA E PROGRESSÃO DE DOENÇA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 06/10/2020

Gabriela dos Santos Rodrigues

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/9533515672450283>

Bianca Catarina Azeredo Cabral

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/8384447069040205>

Cristiane Alves Villela-Nogueira

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1784407630243302>

Rosane Silva

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3930398620219166>

Luísa Hoffmann

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/2379740311109634>

fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. O papel dos microRNAs (miRs) como biomarcadores da hepatite C tem sido amplamente estudado como preditores de doença hepática avançada e de resposta à terapia, permitindo melhor direcionamento clínico-terapêutico. Objetivou-se investigar o papel do miR-122, o mais abundante no tecido hepático, como biomarcador na resposta a terapia tripla e progressão de doença, incluindo o desenvolvimento de câncer, em pacientes brasileiros com hepatite C crônica. Estão sendo estudados 100 pacientes com hepatite C crônica acompanhados em torno de 6 anos pela Hepatologia do Hospital da UFRJ e previamente tratados com terapia tripla. A severidade da fibrose hepática foi estratificada conforme Metavir (F0-F4). Os dados clínico-laboratoriais e demográficos foram coletados em prontuários médicos. Foi realizada extração dos miRs acrescentando o miR-39 de *Caenorhabditis elegans* como controle exógeno. Foi realizada transcrição reversa e PCR em tempo real com sondas específicas. Os valores de *cycle threshold* encontrados foram comparados entre o miR-39 e o miR-122. A fim de verificar a viabilidade dos soros congelados a -80°C foi feito teste de detecção dos miRs em soro fresco, congelado há 1 mês e há 10 anos. Os pacientes foram estratificados de acordo com evolução de doença hepática e em respondedores/não-respondedores a terapia. Foi possível detectar miR-122 de amostras congeladas há 10 anos com a mesma eficiência quando comparado a amostras frescas, mostrando sua viabilidade. Comparando com o miR-39 exógeno, observase grande quantidade de miR-122 no soro dos

RESUMO: A hepatite C representa grave problema de saúde pública mundial. A taxa de cronificação é elevada, podendo evoluir para

pacientes. Até o momento não observamos associação significativa por análise estatística entre a expressão de miR-122 e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes. A caracterização de biomarcadores como miRs permitirá melhor conduta terapêutica, com benefícios clínicos e econômicos.

PALAVRAS-CHAVE: microRNA-122; progressão; tratamento; cronicidade.

ABSTRACT: Hepatitis C represents a serious public health problem worldwide. The rate of chronification is high, and may progress to fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The role of microRNAs (miRs) as biomarkers of hepatitis C has been widely studied as predictors of advanced liver disease and response to therapy, allowing better clinical and therapeutic targeting. The aim was to investigate the role of miR-122, the most abundant in liver tissue, as a biomarker in the response to triple therapy and disease progression, including the development of cancer, in Brazilian patients with chronic hepatitis C. 100 patients with chronic hepatitis C are being followed up for around 6 years by the Hepatology Department at the UFRJ Hospital and previously treated with triple therapy. The severity of hepatic fibrosis was stratified according to Metavir (F0-F4). Clinical, laboratory and demographic data were collected from medical records. MiRs were extracted by adding miR-39 of *Caenorhabditis elegans* as an exogenous control. Reverse transcription and real-time PCR were performed with specific probes. The cycle threshold values found were compared between miR-39 and miR-122. To check the viability of the sera frozen at -80°C, a miR detection test was performed in fresh serum, frozen 1 month ago and 10 years ago. Patients were stratified according to the evolution of liver disease and in responders/non-responders to therapy. It was possible to detect miR-122 from samples frozen 10 years ago with the same efficiency when compared to fresh samples, showing its viability. Compared with exogenous miR-39, a large amount of miR-122 is observed in the patients' serum. To date, we have not observed a significant association by statistical analysis between the expression of miR-122 and the clinical and laboratory characteristics of the patients. The characterization of biomarkers as miRs will allow better therapeutic conduct, with clinical and economic benefits.

KEYWORDS: microRNA-122; progression; treatment; chronicity.

1 | INTRODUÇÃO

A hepatite C representa grave problema de saúde pública mundial. Estima-se 71 milhões de indivíduos cronicamente infectadas com o vírus da hepatite C (HCV) no mundo (OMS, 2019). O HCV pertence à família Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*. Possui genoma de RNA simples fita, polaridade positiva e uma fase de leitura aberta que codifica poliproteína para produzir proteínas estruturais e não-estruturais. É classificado em 8 genótipos, diversos subtipos e apresenta quasespecies (Borgia et al. 2018).

Cerca de 30% dos infectados podem ter eliminação total do HCV e cerca de 70% cronifica a doença. Ao longo do tempo, lesões hepáticas vão ocorrendo,

levando à fibrose. A cirrose ocorre em cerca de 5-25% dos casos entre 10-20 anos (CDC, 2020) e é uma doença sistêmica, na qual sua progressão pode acarretar complicações clínicas, sob risco de morte. Além disso, o indivíduo pode desenvolver cânceres hepáticos (1 a 4%), sendo mais comum o carcinoma hepatocelular (CHC) (OMS, 2019; CDC, 2020).

MicroRNAs (MiRs) compreendem um grupo de pequenos RNAs não codificantes (aproximadamente 18 a 24 nucleotídeos) que participam de vários processos biológicos, afetando a estabilidade e tradução do RNA mensageiro (mRNA) (Ambros & Chen 2007). O papel dos miRs como biomarcadores desde o prognóstico da hepatite C tem sido amplamente estudado em todo o mundo, com relatos muitas vezes controversos. Especificamente o miR-122 se liga na região 5' não traduzida do HCV, protegendo o genoma de exonucleases endógenas e promovendo a replicação viral (Shimakami et al. 2012). Por ser o miR mais encontrado no fígado, o miR-122 tem sido amplamente estudado como preditor de doença hepática avançada (El-Garem et al. 2014) e até mesmo como preditor de resposta à terapia com antivirais de ação direta (DAAs) (Waring et al. 2016). O inibidor de miRNA-122 está em fase II de estudo clínico como agente terapêutico (Van der Ree et al. 2016).

2 | OBJETIVOS

Investigar o papel do miR-122 circulante como biomarcador para a evolução da doença causada pelo HCV para, assim, facilitar o direcionamento terapêutico e prognóstico dos pacientes. E como objetivos específicos: (1) Avaliar a viabilidade de soros congelados há -80° C por vários anos para detecção de miR-122 circulante; (2) Verificar se há diferença de expressão de miR-122 circulante em relação a parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes.

3 | MÉTODOS

Os pacientes incluídos neste estudo são acompanhados pelo Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, diagnosticados com hepatite C crônica (infectados com HCV genótipos 1a ou 1b) e foram selecionados por critérios de inclusão/exclusão estabelecidos. Este projeto foi aprovado em 01/02/2016 no Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/ UFRJ, sob parecer número 1.396.987. Os pacientes foram estratificados de acordo com evolução de doença hepática e em respondedores e não-respondedores a terapia tripla composta por boceprevir ou telaprevir (inibidor de protease), interferon peguilado e ribavirina. Três indivíduos controles, sem doença hepática, e com dados

demográficos semelhantes aos dos pacientes, foram incluídos no estudo.

Foi realizado o processo de extração dos miRs usando o kit miRNeasy Serum/Plasma (Qiagen), acrescentando o miR-39 de *C. elegans* como controle exógeno. Foi realizada reação de transcrição reversa (RT), utilizando o kit TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis (ThermoFisher). Foi feita amplificação dos cDNAs e o PCR em tempo real com o kit TaqMan Advanced miRNA Assays (ThermoFisher) em equipamento ViiA7 (ThermoFisher). Os valores de *cycle threshold* (*Ct*) encontrados foram comparados entre o miR-39 e o miR-122. A expressão de miR-122 em relação aos diversos parâmetros foi obtida através de quantificação relativa, utilizando a fórmula $2^{-\Delta\Delta Ct}$. A fim de verificar a viabilidade dos soros congelados a -80° C foi feito um teste de detecção dos miRs em soro fresco, congelado há 1 mês e há 10 anos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi feita a detecção do perfil de expressão gênica do miR-122 circulante de pacientes com hepatite C crônica e controles, visando verificar se o miR-122 é um bom candidato à biomarcador na hepatite C crônica.

Sabendo da instabilidade dos RNAs em relação a possibilidade de degradação em amostras armazenadas, foi verificada a viabilidade de detecção de miR-122 circulante em amostras de soros congeladas. Observamos que os 3 soros estudados apresentaram níveis de miRs bem próximos, mesmo utilizando soro de dois pacientes diferentes, com *Ct* médio da triplicata em torno de 23 (Tabela 1). Ou seja, em todos os soros o miR-122 foi eficientemente detectado, mostrando a viabilidade de detecção em soros congelados.

miR	P1		P2
	Soro Fresco	Soro congelado 1 mês	Soro congelado 10 anos
miR-122	23.879	23.813	23.243
	23.875	23.971	23.303
	23.912	23.950	23.395
Ct Médio:	23.889	23.911	23.311

P1: Paciente 1 – soro fresco e soro congelado há 1 mês; P2: Paciente 2 – soro congelado há 10 anos; Ct: *Cycle threshold*.

Tabela 1 - Teste de viabilidade de detecção de miRNA-122 em soros congelados a -80° C.

Inicialmente foram selecionados 30 pacientes com infecção crônica pelo

HCV tratados a partir de 2013 com terapia tripla (Tabela 2).

Nº DE PACIENTES	RESPOSTA AO TRATAMENTO		CARGA VIRAL			GRAU DA DOENÇA		
	RVS	REC/NR	BAIXA	ALTA	SEM DADOS	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE	SEM DADOS
	15	15	11	18	1	10	17	3
PORCENTAGEM (%)	50%	50%	36,7%	60%	3,3%	33,3%	56,7%	10%

GENÓTIPO			SEXO		IDADE		IMC	
1A	1B	SEM DADOS	FEMININO	MASCULINO	MÉDIA	MÍN-MÁX	MÉDIA	MÍN-MÁX
13	16	1	15	15	53	29 - 69	27,2	20,6 - 42,7
43,3%	53,3%	3,3%	50%	50%		---		---

RVS – respondedor viral sustentado; REC – recidivante; NR – não respondedor; IMC – índice de massa corpórea.

Tabela 2 - Características dos 30 pacientes incluídos inicialmente no estudo.

O controle exógeno (miR-39 de *C. elegans*) foi utilizado (15 µl à 1,6 x 10⁸ cp/µl) visando normalizar os dados obtidos. Vigneron *et al.* (2016) demonstrou que o uso de miRs exógenos apresenta menor variabilidade, uma vez que RNAs endógenos estão suscetíveis a variações multifatoriais entre os pacientes e até mesmo nas etapas experimentais, como descongelamento. Mesmo em diferentes concentrações testadas, o miR-39 apresentou variação entre algumas amostras e em algumas estava indetectado. Algumas hipóteses foram levantadas, como integridade dos *kits*. Optamos por selecionar apenas amostras de pacientes onde o miR-39 foi detectado e com menor variação possível. Sendo assim, prosseguimos o estudo com 14 pacientes (Tabela 3): 3 respondedores ao tratamento (RVS) e 11 não-respondedores/recidivantes (NR/REC); 10 possuíam carga viral alta e 3 baixa; 4 apresentavam fibrose avançada e 9 cirrose; 6 com HCV-1a e 8 com HCV-1b; 8 do sexo feminino e 6 do masculino; média de 52 anos, e dentre eles, 3 jovens, 6 de meia idade e 5 idosos; e com média do IMC de 26,4, e dentre eles, 7 com IMC normal (até 24,9), 5 com sobrepeso (25,0-29,9) e 2 obesos (>29,9). Em relação aos controles, sem doença hepática: 2 do sexo masculino e 1 do feminino; 2 com IMC normal e 1 com sobrepeso; média de 56 anos (mín. 53–máx. 61), e dentre eles, 2 de meia idade e 1 idoso.

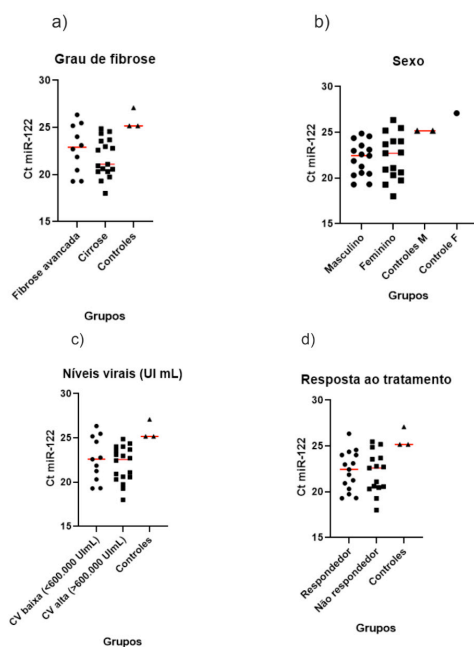
Nº DE PACIENTES	RESPOSTA AO TRATAMENTO		CARGA VIRAL			GRAU DA DOENÇA			GENÓTIPO	
	RVS	REC/NR	ALTA	BAIXA	SEM DADOS	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE	SEM DADOS	1A	1B
	3	11	10	3	1	4	9	1	6	8

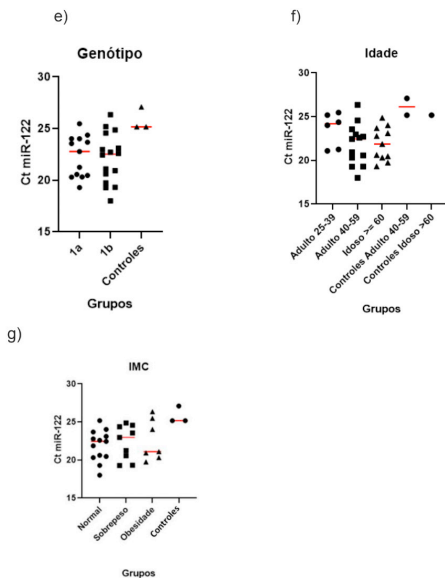
SEXO		IDADE 52 (mín/máx - 33/69)			IMC 26,4 (mín/máx - 20,6/42,7)		
FEMININO	MASCULINO	JOVEM	MEIA IDADE	IDOSO	NORMAL	SOBREPESO	OBESO
8	6	3	6	5	7	5	2

RVS – respondedor viral sustentado; REC – recidivante; NR – não respondedor; IMC – índice de massa corpórea.

Tabela 3 - Características dos pacientes cujo miR-39 exógeno adicionado foi detectado e com menor variação possível.

Foram testados os níveis de miR-122 circulantes nos grupos: RVS e NR, em relação ao grupo controle, testando diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais: resposta ao tratamento (RVS e NR/REC); níveis virais no pré-tratamento (carga viral alta (>600.000 UI/mL) e baixa (<600.000 UI/mL); genótipo viral (1a/1b); grau de doença hepática: fibrose avançada (F3) e cirrose (F4); sexo (feminino e masculino); idade (jovem, meia idade e idoso); IMC (normal, sobrepeso e obeso). Em análise inicial, visando abranger todos os pacientes inicialmente introduzidos no estudo, verificamos apenas os valores de Ct do miR-122 dos 30 pacientes e dos 3 controles (Figura 1a-g). Este dado foi gerado sem normalização com o Ct do miR-39. Observamos que, de forma geral, os pacientes possuem Ct do miR-122 menor do que os controles, o que pode indicar maior quantidade deste miR. Este resultado é melhor representado pelas barras que representam as médias. Da mesma forma, Aydin *et al.* (2019) identificou maior quantidade de miR-122 em pacientes infectados com HCV do que em saudáveis ($p < 0.01$). Nosso resultado está em acordo com a maior parte da literatura. Por outro lado, Fan *et al.* (2017) verificou tanto no soro quanto nos exossomos maior quantidade de miR-122 nos indivíduos controles saudáveis do que nos infectados com HCV, utilizando metodologia similar a nossa com miR-39 de *C. elegans* como controle exógeno e RT-qPCR. Porém, utilizou pacientes infectados com diferentes genótipos de HCV (6a, 3a, 2a e 1b) e que haviam sido tratados com interferon e ribavirina. Tendo em vista alguns estudos controversos, ressalta-se a importância de mais estudos acerca dos níveis de miR-122, incluindo pacientes com diferenças virais, clínicas, laboratoriais e demográficas.

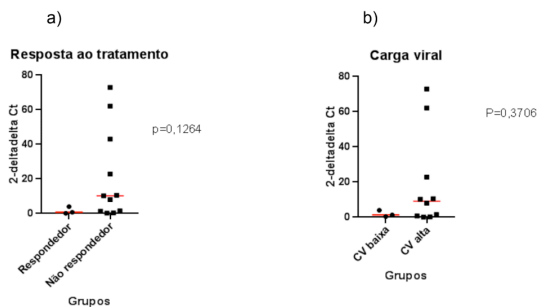


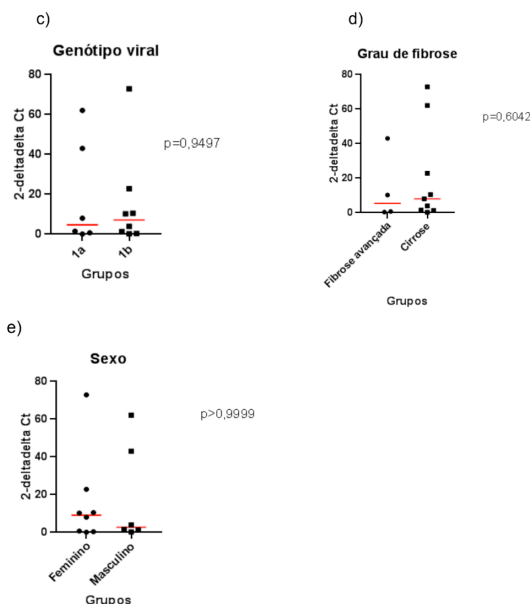


As barras vermelhas representam as médias. Não foi aplicado teste estatístico. *Ct* – *cycle threshold*. IMC – índice de massa corpórea.

Figura 1: Comparação dos valores do Ct do miR-122 entre pacientes com diferentes características e controles.

A seguir, apenas os 14 indivíduos com miR-39 detectado foram utilizados, comparando com o grupo de 3 controles, através da fórmula $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (quantificação relativa). Foram aplicados os testes estatísticos Mann-Whitney não paramétrico e One-way ANOVA. A figura 2a-e mostra os resultados das análises comparativas para resposta ao tratamento, carga viral pré-tratamento, genótipo viral, grau de fibrose e sexo.





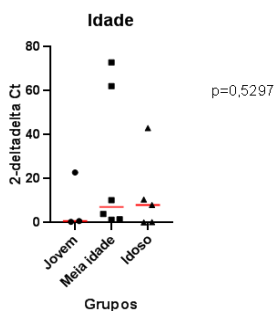
Gráficos de comparação entre o nível de expressão de miR-122 gerados através do GraphPad PRISM v. 7.0 com teste estatístico Mann-Whitney não paramétrico. (a) Respondedores e não-respondedores. (b) Níveis virais circulantes em UI/mL (carga viral) baixa (< 600.000 UI/mL) e alta (> 600.000 UI/mL). (c) Infectados com HCV-1a e 1b. (d) Fibrose avançada (F3-Metavir) e cirrose (F4-Metavir). (e) Sexo feminino e masculino. As barras vermelhas representam as medianas.

Figura 2: Análise comparativa dos níveis de expressão do miR-122 circulante, calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, para os diferentes parâmetros testados.

Nesta análise, pode-se observar que, em geral, o grupo de pacientes não-respondedores (NR) apresentou maior expressão de miR-122 em relação aos respondedores (RVS), já que apresenta $2^{-\Delta\Delta Ct}$ maior, o que condiz com a literatura. Porém, os dados não apresentaram diferença estatística ($p=0.1264$). São necessários testes futuros com maior número de pacientes, especialmente com RVS, para melhor avaliação desta distribuição. Zhang et al. (2010) verificaram que os níveis de miR-122 circulantes eram significativamente altos em pacientes com hepatite por vírus. Era esperado que indivíduos controles ou pacientes com RVS apresentassem menor expressão de miR-122 do que pacientes NR. Da mesma forma, quando avaliamos a carga viral, verificamos que apenas 3 dos 14 pacientes possuíam níveis considerados baixos. Por estes dados, a mediana da expressão de miR-122 nos pacientes com carga viral alta é maior do que aqueles com carga viral baixa, sem diferença estatística ($p=0.3706$). Da mesma forma, é necessário aumentar o número de pacientes com carga viral baixa para melhor compreensão da diferença. Já o grupo de pacientes com genótipo 1b apresentou mediana levemente maior de expressão de miR-122 em relação ao grupo de pacientes com genótipo 1a.

A diferença entre os genótipos e subtipos virais já foi vista em alguns trabalhos da literatura (Fan *et al.*, 2017), supondo interações distintas entre miR-122 e diferentes genótipos/subtipos do HCV. Também de forma sutil, o grupo com cirrose apresentou maior expressão de miR-122 em relação ao grupo com fibrose avançada. Nos estudos de Zhang *et al.* (2010), os níveis de miR-122 circulantes eram maiores em pacientes com hepatite viral, com expressão reduzida no tecido hepático. Logo, quanto mais danificado o tecido hepático, mais miR-122 seria liberado na circulação e, por isso, esperava-se que pacientes com cirrose apresentassem maior expressão de miR-122 em relação aqueles com fibrose avançada, como nossas análises demonstraram. Já em relação a sexo, o feminino apresentou maior expressão de miR-122 em relação ao masculino quando avaliamos a mediana. Porém, nenhum dos resultados apresentou um $p < 0.05$. Portanto, não se pode afirmar que sejam resultados significativos.

Para o parâmetro de idade, foi utilizado o teste estatístico One-way ANOVA, comparando três colunas de parâmetros, conforme foram divididos os grupos da idade. Observa-se que o grupo de jovens apresentou menor expressão de miR-122 em relação aos de meia idade e idosos quando avaliamos a mediana (Figura 3). Porém, apresentou $p = 0.5297$ ($p > 0.05$), mostrando não ter diferença significativa.

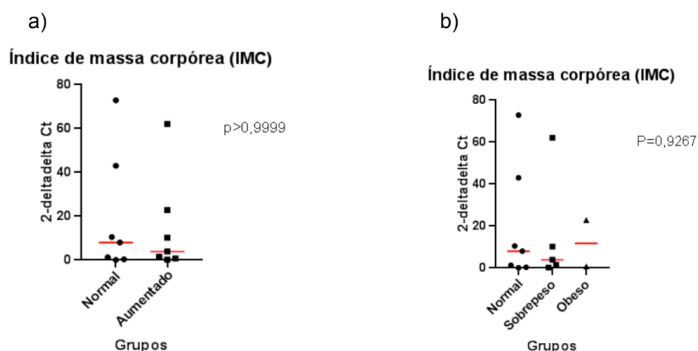


Calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ e realizada através do GraphPad PRISM v. 7.0 com teste estatístico One-way ANOVA para o parâmetro idade, comparando jovens, meia idade e idosos. As barras vermelhas indicam as medianas.

Figura 3: Análise comparativa dos níveis de expressão do miR-122 circulante em relação a idade dos pacientes.

Para o parâmetro de IMC realizamos duas análises. Dividindo os pacientes em dois grupos (IMC normal e aumentado), o grupo de pacientes com IMC normal apresentou maior expressão de miR-122 em relação ao grupo de IMC aumentado quando avaliamos a mediana (Figura 4a). Já quando dividimos os pacientes em três grupos (normal, sobrepeso e obeso), o grupo de sobrepeso foi o que apresentou

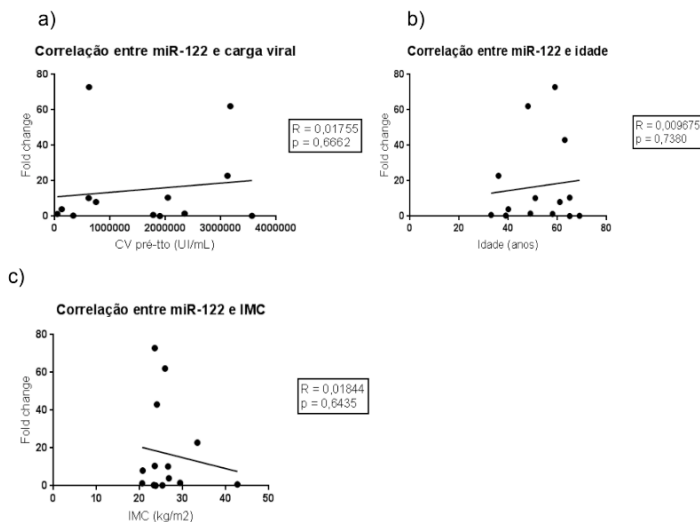
menor expressão de miR-122 em relação aos outros dois grupos (Figura 4b). Estudos anteriores demonstraram que o miR-122 está associado ao metabolismo de lipídios e colesterol durante a infecção (ZHANG *et al.*, 2015). Sendo assim, esperava-se que as análises apresentassem diferenças significativas entre os diferentes grupos de IMC e uma concordância nas análises entre os diferentes testes estatísticos. Porém, este parâmetro, assim como os outros, não apresentou $p < 0.05$, não demonstrando ser significativo.



Calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ e realizada através do GraphPad PRISM v. 7.0 com testes estatísticos Mann-Whitney não paramétrico e One-way ANOVA para o parâmetro IMC, comparando respectivamente: (a) IMC normal com IMC aumentado. (b) IMC normal, sobrepeso e obeso. As barras vermelhas indicam as medianas.

Figura 4: Análise comparativa dos níveis de expressão do miR-122 circulante em relação ao IMC.

Além das análises comparativas entre diferentes parâmetros, foram realizados testes de correlação entre os níveis de expressão do miR-122 e os parâmetros que apresentam valores quantitativos: carga viral, idade e IMC (Figuras 5a-c). O resultado desta análise mostra que não houve correlação entre o nível de expressão de miR-122 e as características estudadas, o que é representado pelo baixo valor de regressão linear (R), mostrando uma distribuição heterogênea. Da mesma forma, o valor de p estava > 0.05 , não sendo, portanto, estatisticamente significativo.



Realizada através do GraphPad PRISM v. 7.0. (a) Nível de expressão de miR-122 e a carga viral dos pacientes. (b) Nível de expressão de miR-122 e idade dos pacientes. (c) Nível de expressão de miR-122 e IMC dos pacientes.

Figura 5: Análise de correlação entre os valores de expressão do miR-122 com diferentes parâmetros.

5 | CONCLUSÕES

Foi possível detectar eficientemente miR-122 de amostras congeladas há 10 anos, há 1 mês e amostra fresca, mostrando a viabilidade de utilização dos soros congelados para detecção do miR-122 circulante. Em análise não normalizada observamos menor *Ct* em pacientes com hepatite C crônica em relação aqueles indivíduos controles sem doença hepática, o que supõe que pacientes tenham maiores quantidades de miR-122 do que controles. Não observamos associação significativa por análise estatística entre a expressão (*fold change*) de miR-122 e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes, não tendo sido verificado a quantidade de miR-122 circulante como um bom biomarcador nestes pacientes com hepatite C crônica. Tem sido ainda testado pelo nosso grupo métodos mais complexos, como sequenciamento paralelo massivo, para avaliação conjunta de miRs circulantes em amostras de soro de pacientes com hepatite C crônica (miRnoma) (CABRAL et al., 2020).

REFERÊNCIAS

AYDIN, Y. et al. **Hepatic Stress Response in HCV Infection Promotes STAT3-Mediated Inhibition of HNF4A-miR-122 Feedback Loop in Liver Fibrosis and Cancer Progression.** *Cancers*, 11, 1407, 2019.

AMBROS, V.; CHEN, X. **The regulation of genes and genomes by small RNAs.** Development, 134(9), 2007.

BORGIA, S.M. et al. **Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes.** The J. of Infectious Dis., 218, 2018.

CABRAL, B.C.A. et al. **Circulating microRNAs associated with liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.** BB Reports, vol. 24, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hepatitis C Questions and Answers for Health Professionals.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>> Acesso em: 28 jun. 2020.

EL-GAREM, H. et al. **Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma.** World J. Hepatol., v.6, nr.11, 2014.

FAN Z., et al. **Circulating microRNAs as a biomarker to predict therapy efficacy in hepatitis C patients with different genotypes.** Microb. Pathog., 112:320-6, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Hepatitis C.** Jul. 2019. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SHIMAKAMI, T. et al. **Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex.** PNAS, v.109. n.3, 2012.

VAN DER REE, M.H. et al. **Miravirsin dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma.** Aliment. Pharmacol. Ther., v.43, nr.1, 2016.

VIGNERON, N. et al. **Towards a new standardized method for circulating miRNAs profiling in clinical studies: Interest of the exogenous normalization to improve miRNA signature accuracy.** Mol. Oncol., 10:981-92, 2016.

WARING, J.F. et al. **Serum miR-122 may serve as a biomarker for response to direct acting antivirals: effect of paritaprevir/R with dasabuvir or ombitasvir on miR-122 in HCV-infected subjects.** J. Viral Hepatitis, v.23, 2016.

ZHANG, Y. et al. **Plasma MicroRNA-122 as a Biomarker for Viral-, Alcohol-, and Chemical-Related Hepatic Diseases.** Clin. Chem., 56(12):1830-8, 2010.

ZHANG, S. et al. **Dysregulated Serum MicroRNA Expression Profile and Potential Biomarkers in Hepatitis C Virus-Infected Patients.** Int. J. Med. Sciences, 12(7):590-8, 2015.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Antígeno *Lewis* 13

B

Benzodiazepínicos 1, 2, 3, 5, 6, 8

C

Clobazam 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

Comunidade 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 71, 73, 74

Cronicidade 13, 52

D

Diurético 63, 65, 69, 70

E

Educação 20, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 74, 80, 81

Especificidade 15, 23, 32, 33, 36, 37

Extensão 43, 44, 45, 46, 47, 49

F

Furosemida 63, 65, 68, 69, 70

G

Grupo sanguíneo 13, 15, 22

H

Helicobacter pylori 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22

Hipnóticos 1, 3

I

Insuficiência cardíaca congestiva 63, 64, 65, 67, 69

L

Ludicidade 43, 44, 45, 50

M

Meio ambiente 18, 73, 80

MicroRNA-122 51, 62

P

Padrão-ouro 23, 25, 32, 33, 36, 37

Pandemia 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82

Parasitologia 40, 44, 45, 46, 47, 50

Popular 44, 45, 47, 49, 50

Progressão 51, 52, 53, 66, 71

R

Reciclagem 73, 79, 80, 82

S

Sedativos 1, 2, 3, 5

Sensibilidade 23, 32, 33, 34, 35, 36, 37

Síndrome de Lennox-Gastaut 1, 3, 6, 7, 9

T

Técnicas 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 79

Tolvaptan 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71, 72

Tratamento 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 52, 55, 56, 57, 63, 64, 65, 66, 69, 75, 77

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Atena
Editora

Ano 2020