

## Revisão de casos clínicos com biomarcadores

### Review of clinical cases with biomarkers

### Revisión de casos clínicos con biomarcadores

Recebido: 16/08/2024 | Revisado: 02/09/2024 | Aceitado: 04/09/2024 | Publicado: 05/09/2024

#### **Patrick Ramos Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2587-7014>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [patricknunesbdz@gmail.com](mailto:patricknunesbdz@gmail.com)

#### **João Victor Tosta de Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1754-6052>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [victortosta@ymail.com](mailto:victortosta@ymail.com)

#### **Ariel Estanek França**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1336-8543>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [arielestanek@gmail.com](mailto:arielestanek@gmail.com)

#### **Lívia Thurler de Mendonça**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7042-6844>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [liviathurler31@gmail.com](mailto:liviathurler31@gmail.com)

#### **Andressa Ingrid da Silva de Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6722-9565>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [and\\_rj@hotmail.com](mailto:and_rj@hotmail.com)

#### **Diogo Moreira Thomaz Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1757-7781>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [diogo.m.t.pereira@gmail.com](mailto:diogo.m.t.pereira@gmail.com)

#### **Paulo Felipe Gomes de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6071-3158>

Universidade Castelo Branco, Brasil

Email: [felipebarreto.sousa@gmail.com](mailto:felipebarreto.sousa@gmail.com)

#### **Brendo Campos Seabra**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5174-0823>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [brendoke800@gmail.com](mailto:brendoke800@gmail.com)

#### **Vaneza Corrêa de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6216-3479>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [vanezabusiness@hotmail.com](mailto:vanezabusiness@hotmail.com)

#### **Agnes Corrêa Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8229-6553>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: [agnesgorrea@gmail.com](mailto:agnesgorrea@gmail.com)

### **Resumo**

A crescente utilização de biomarcadores em diferentes especialidades médicas tem se mostrado promissora na personalização do diagnóstico e tratamento de diversas patologias. Diante dessa relevância, o presente artigo se propõe a realizar uma revisão narrativa bibliográfica, com o intuito de apresentar e discutir casos clínicos elaborados pelos autores que exemplificam a aplicação de biomarcadores no contexto clínico. Através da análise de múltiplos estudos, buscamos sintetizar o conhecimento atual, identificar lacunas e fornecer uma visão abrangente sobre o papel dos biomarcadores na prática médica. Esta revisão é de especial interesse para profissionais da saúde e pesquisadores que buscam aprofundar seu entendimento sobre o tema, contribuindo para o avanço do conhecimento na área. As palavras-chaves foram colite, câncer, exames, clínico e biomarcadores. Os biomarcadores, também conhecidos como marcadores biológicos, são indicadores mensuráveis experimentalmente que sinalizam a ocorrência de uma função normal ou patológica em um organismo ou a resposta a um agente farmacológico. Esses biomarcadores podem ser de diferentes tipos, como fisiológicos (funções dos órgãos), físicos (mudanças características em estruturas biológicas), histológicos (amostras de tecido obtidas por biópsia) e anatômicos. Eles podem incluir células específicas, moléculas, genes, enzimas ou hormônios. Entre os mais relevantes na pesquisa médica estão os marcadores bioquímicos, que podem ser obtidos com relativa facilidade a partir de fluidos corporais, facilitando o trabalho dos pesquisadores. Na

prática clínica, os biomarcadores são utilizados para diagnóstico, identificação de riscos de doenças, estratificação de pacientes e avaliação da gravidade ou progressão de uma condição. Além disso, são úteis para prever prognósticos e monitorar tratamentos, reduzindo a probabilidade de efeitos colaterais. Em alguns casos, os biomarcadores também servem como ferramentas auxiliares para que entidades reguladoras tomem decisões sobre a aprovação de medicamentos.

**Palavras-chave:** Colite; Câncer; Exames; Clínicos; Biomarcadores.

### Abstract

The increasing use of biomarkers in different medical specialties has shown promise in personalizing the diagnosis and treatment of several pathologies. Given this relevance, this article proposes to conduct a narrative bibliographic review, with the aim of presenting and discussing clinical cases developed by the authors that exemplify the application of biomarkers in the clinical context. Through the analysis of multiple studies, we seek to synthesize current knowledge, identify gaps and provide a comprehensive view of the role of biomarkers in medical practice. This review is of special interest to health professionals and researchers seeking to deepen their understanding of the subject, contributing to the advancement of knowledge in the area. The keywords were colitis, cancer, exams, clinical and biomarkers. Biomarkers, also known as biological markers, are experimentally measurable indicators that signal the occurrence of a normal or pathological function in an organism or the response to a pharmacological agent. These biomarkers can be of different types, such as physiological (organ functions), physical (characteristic changes in biological structures), histological (tissue samples obtained by biopsy) and anatomical. They can include specific cells, molecules, genes, enzymes or hormones. Among the most relevant in medical research are biochemical markers, which can be obtained relatively easily from body fluids, facilitating the work of researchers. In clinical practice, biomarkers are used for diagnosis, identification of disease risks, patient stratification and assessment of the severity or progression of a condition. In addition, they are useful for predicting prognoses and monitoring treatments, reducing the likelihood of side effects. In some cases, biomarkers also serve as auxiliary tools for regulatory entities to make decisions about drug approval.

**Keywords:** Colitis; Cancer; Examinations; Clinical; Biomarkers.

### Resumen

El uso cada vez mayor de biomarcadores en diferentes especialidades médicas se ha mostrado prometedor a la hora de personalizar el diagnóstico y el tratamiento de diversas patologías. Dada esta relevancia, este artículo propone realizar una revisión bibliográfica narrativa, con el objetivo de presentar y discutir casos clínicos elaborados por los autores que ejemplifiquen la aplicación de biomarcadores en el contexto clínico. Al analizar múltiples estudios, buscamos sintetizar el conocimiento actual, identificar brechas y brindar una visión integral del papel de los biomarcadores en la práctica médica. Esta revisión es de especial interés para profesionales de la salud e investigadores que buscan profundizar su comprensión del tema, contribuyendo al avance del conocimiento en el área. Las palabras clave fueron colitis, cáncer, exámenes, clínicos y biomarcadores. Los biomarcadores, también conocidos como marcadores biológicos, son indicadores medibles experimentalmente que señalan la aparición de una función normal o patológica en un organismo o la respuesta a un agente farmacológico. Estos biomarcadores pueden ser de diferentes tipos, como fisiológicos (funciones de los órganos), físicos (cambios característicos en las estructuras biológicas), histológicos (muestras de tejido obtenidas mediante biopsia) y anatómicos. Pueden incluir células, moléculas, genes, enzimas u hormonas específicas. Entre los más relevantes en la investigación médica se encuentran los marcadores bioquímicos, que pueden obtenerse con relativa facilidad a partir de fluidos corporales, facilitando el trabajo de los investigadores. En la práctica clínica, los biomarcadores se utilizan para el diagnóstico, la identificación del riesgo de enfermedad, la estratificación de los pacientes y la evaluación de la gravedad o progresión de una afección. Además, son útiles para predecir pronósticos y seguir tratamientos, reduciendo la probabilidad de efectos secundarios. En algunos casos, los biomarcadores también sirven como herramientas auxiliares para que las entidades reguladoras tomen decisiones sobre la aprobación de medicamentos.

**Palabras clave:** Colitis; Câncer; Exámenes; Clínica; Biomarcadores.

## 1. Introdução

Biomarcadores podem ser descritos como alterações celulares, bioquímicas e/ou moleculares que podem ser mensuradas em matrizes biológicas, como tecidos, células ou fluidos humanos (Hulka et al., 1991). Em uma definição mais ampla, biomarcadores são características mensuráveis objetivamente, utilizadas como indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos, ou respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas. Por exemplo, a pressão arterial é considerada um biomarcador da hipertensão, conforme definido pelo Biomarkers Definition Working Group. Além disso, os biomarcadores desempenham um papel vital em diagnósticos, podendo fornecer informações precisas ou necessitar de exames adicionais para maior precisão diagnóstica. Dessa forma, os biomarcadores são componentes fundamentais na medicina

moderna, fornecendo dados cruciais sobre a presença, progressão e prognóstico de doenças. Sua aplicação no diagnóstico clínico permite a detecção precoce e o monitoramento preciso de condições patológicas, facilitando intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas (Sawyers, 2008).

O presente artigo se propõe a realizar uma revisão narrativa bibliográfica, com o intuito de apresentar e discutir casos clínicos elaborados pelos autores que exemplificam a aplicação de biomarcadores no contexto clínico. A revisão busca consolidar evidências sobre a eficácia dos biomarcadores na prática clínica, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas e melhorias nas abordagens terapêuticas.

## **2. Método**

O presente estudo foi conduzido como uma revisão narrativa, seguindo as bases científicas elaboradas por Pereira (2018) e Rother (2007) acerca do desenvolvimento de metodologia científica de Estudos de Caso, na qual os autores desenvolveram e analisaram casos clínicos de terceiros criados exclusivamente para este trabalho. Esses casos não foram obtidos a partir de prontuários médicos ou de pacientes reais, mas foram cuidadosamente elaborados pelos autores com base em uma análise de raciocínio clínico fundamentada na literatura existente sobre biomarcadores. Os casos foram elaborados utilizando informações extraídas de obras elaboradas dos autores Bartlett (2002) e Smith (2005) acerca de casos de colite pseudomembranosa e câncer de próstata com metástase óssea, respectivamente. Os autores criaram cenários clínicos hipotéticos que refletem situações plausíveis, a fim de ilustrar e discutir a aplicação prática dos conhecimentos atuais sobre o tema. A metodologia adotada permitiu uma exploração detalhada e crítica das condições clínicas abordadas, sem envolver dados pessoais ou históricos de pacientes.

## **3. Resultado e Discussão**

É importante aprofundar-se o conhecimento sobre biomarcadores, uma das principais ferramentas para diagnósticos potenciais de doenças. Com a identificação e validação de biomarcadores relevantes, podemos avançar rumo a uma medicina de precisão, onde o diagnóstico, tratamento e monitoramento são adaptados às necessidades específicas de cada paciente (Johnson, 2016). A pesquisa nesse campo tem o poder de transformar a prática clínica, oferecendo uma abordagem mais personalizada para a saúde e a doença.

Compreender as interações moleculares que sustentam os processos biológicos é fundamental para identificar biomarcadores robustos e traduzi-los em ferramentas clínicas eficazes (Zhang, 2012). Nesse contexto, a intensificação dos estudos nas áreas bioquímicas é crucial, pois a interseção entre química e biologia na pesquisa de biomarcadores tem sido essencial para a descoberta e validação de novos marcadores para diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento.

### **3.1 Caso clínico de colite pseudomembranosa**

O caso de colite pseudomembranosa mencionado foi adaptado da literatura de Bartlett (2002), que oferece uma análise abrangente sobre essa condição. Bartlett detalha a apresentação clínica, as causas subjacentes, e as opções de tratamento, utilizando casos concretos para ilustrar os princípios discutidos. A referência a esse caso específico sublinha a importância das observações feitas por Bartlett e reforça a compreensão dos aspectos críticos da colite pseudomembranosa.

Uma paciente do sexo feminino, 67 anos, hipertensa há muitos anos e com doença renal crônica (creatinina basal aprox. 2,0). Ela deu entrada no pronto-socorro devido a diarreia com início há dois dias. Relata que a diarreia é aquosa, ocorrendo cerca de 10 episódios por dia, e está associada a dor em cólica no andar inferior do abdome e febre baixa (até 38,2°C). Não ocorrem episódios de vômito. A paciente relatou que fazia um tratamento com antibióticos (fluoroquinolona

respiratória) para um quadro de infecção de vias aéreas superiores há uma semana. Ao realizar exame, ela apresenta-se sonolenta, levemente confuso, hipotensa, taquicárdica e taquípneica. O exame segmentar evidencia dor à palpação profunda em hipogástrio e fossas ilíacas, mas sem sinais de irritação peritoneal. A partir dos exames laboratoriais, são verificados leucocitose (15 mil leucócitos), piora na função renal (creatinina de 4,0 mg/dL), pH de 7,22, PaCO<sub>2</sub> de 20 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> de 8 mEq/L, sódio de 128 mEq/L, Cl<sup>-</sup> de 102 mEq/L e albumina de 3,0 g/dL.

Colite pseudomembranosa é uma inflamação grave do cólon associada ao uso de antibióticos e caracterizada pela presença de pseudomembranas na mucosa colônica, frequentemente causada pela bactéria *Clostridioides difficile*

Os sintomas típicos incluem diarreia aquosa, dor abdominal, febre e, em casos graves, desidratação e complicações mais sérias, como megacólon tóxico. O diagnóstico é feito através da detecção das toxinas do *C. difficile* nas fezes e por exames de imagem, como a colonoscopia, que pode revelar a presença de pseudomembranas, placas amareladas na mucosa do cólon.

O tratamento geralmente envolve a interrupção do antibiótico causador e o início de uma terapia direcionada contra o *C. difficile*, como metronidazol ou vancomicina. Em casos graves, pode ser necessário tratamento hospitalar e intervenções adicionais. Prevenção inclui práticas rigorosas de higiene e uso judicioso de antibióticos.

### 3.1.1 Marcadores

O histórico de uso recente de antibióticos pode ser um marcador valioso no diagnóstico de várias condições, especialmente aquelas relacionadas a infecções bacterianas secundárias e distúrbios gastrointestinais. Um dos exemplos mais notáveis é a colite pseudomembranosa, uma inflamação grave do cólon frequentemente associada ao uso de antibióticos e causada pela bactéria *Clostridioides difficile*.

Os antibióticos, ao eliminarem as bactérias patogênicas, também podem perturbar o equilíbrio da microbiota intestinal normal. Esta disrupção pode permitir a proliferação de bactérias oportunistas como o *Clostridioides difficile*, levando a infecções severas do trato gastrointestinal. Assim, pacientes com histórico recente de uso de antibióticos que apresentam sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal e febre, devem ser avaliados para colite pseudomembranosa.

Ao obter o histórico médico de um paciente, a informação sobre o uso recente de antibióticos pode alertar os profissionais de saúde para a possibilidade de colite associada ao *Clostridioides difficile*. Testes laboratoriais, como a detecção de toxinas A e B do *C. difficile* nas fezes, são frequentemente usados para confirmar o diagnóstico. Além disso, a sigmoidoscopia ou colonoscopia pode revelar a presença de pseudomembranas características na mucosa do cólon.

Reconhecer o histórico de uso de antibióticos como um marcador é crucial para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da colite pseudomembranosa. Intervenções rápidas, como a descontinuação do antibiótico inicial e o início de tratamentos específicos, como metronidazol ou vancomicina, podem melhorar significativamente os resultados clínicos e prevenir complicações graves.

O histórico de uso recente de antibióticos é um marcador importante no diagnóstico de colite pseudomembranosa e outras complicações infecciosas. A inclusão sistemática dessa informação no processo diagnóstico permite uma avaliação mais completa e direcionada, melhorando a precisão diagnóstica e o manejo terapêutico dos pacientes (Bartlett, 2002).

Nesse caso, conforme descrito no caso clínico da paciente estava em tratamento com fluoroquinolona, o que é um fator de risco conhecido para infecção por *C.*

Sintomas clínicos são frequentemente os primeiros indicadores de doença, e sua avaliação cuidadosa é essencial para a formulação de um diagnóstico preciso e para a orientação do manejo terapêutico (Fauci, 2018).

Os sintomas clínicos podem ser interpretados como biomarcadores porque fornecem indicações valiosas sobre a presença, progressão ou resposta a uma determinada doença ou condição médica. Um biomarcador é um sinal biológico

mensurável que pode ser usado para identificar ou monitorar processos patológicos ou respostas a intervenções terapêuticas. Da mesma forma, sintomas clínicos são manifestações observáveis ou relatadas que podem refletir mudanças fisiológicas ou patológicas no corpo.

Nesse contexto, conforme descrito no caso clínico da paciente, os sintomas de diarreia aquosa, dez episódios por dia, dor em cólica abdominal e febre baixa corroboram para uma melhor percepção do diagnóstico de colite pseudomembranosa.

A desidratação e os sinais de sepse são indicadores clínicos importantes que podem auxiliar significativamente no diagnóstico de condições médicas graves. A avaliação cuidadosa desses sinais pode orientar os profissionais de saúde na identificação precoce de doenças potencialmente fatais e na implementação de intervenções terapêuticas adequadas.

A desidratação ocorre quando há uma perda excessiva de fluidos corporais, o que pode resultar de várias condições, como vômitos, diarreia, sudorese excessiva ou ingestão inadequada de líquidos. Sinais clínicos de desidratação incluem: Secura da mucosa oral, Diminuição da produção de urina, Turgor cutâneo reduzido, Tontura ou hipotensão postural.

Esses sinais podem ser particularmente úteis no contexto de infecções gastrointestinais, doenças renais e condições endocrinológicas como diabetes mellitus.

A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica grave a uma infecção que pode levar à falência de múltiplos órgãos e morte se não for tratada rapidamente. Os sinais clínicos de sepse incluem: Febre ou hipotermia, Taquicardia (aumento da frequência cardíaca), Taquipneia (aumento da frequência respiratória), Hipotensão (pressão arterial baixa), Alterações no estado mental (confusão ou desorientação). A presença desses sinais, especialmente em combinação, deve levantar suspeitas de sepse, particularmente em pacientes com histórico de infecção recente ou condições predisponentes, como imunossupressão.

A identificação precoce de desidratação e sinais de sepse é crucial para o manejo eficaz. A desidratação pode ser corrigida com a administração de fluidos orais ou intravenosos, enquanto a sepse requer tratamento agressivo com antibióticos, suporte hemodinâmico e monitoramento intensivo.

Avaliar a desidratação e os sinais de sepse em conjunto pode fornecer uma visão abrangente do estado clínico do paciente. Por exemplo, um paciente desidratado com febre alta, taquicardia e hipotensão pode estar evoluindo para um choque séptico, uma emergência médica que necessita de intervenção imediata.

A desidratação e os sinais de sepse são componentes críticos na avaliação clínica que podem orientar o diagnóstico e o tratamento de doenças graves. A identificação precoce e a intervenção rápida baseadas nesses sinais podem melhorar significativamente os resultados clínicos e salvar vidas (Singer, 2016).

Portanto, nesse caso, a paciente teve um quadro de hipotensão, taquicardia e taquipneia indicando um possível choque séptico.

A piora da função renal é um indicador clínico crucial que pode auxiliar significativamente no diagnóstico de várias condições médicas. A avaliação cuidadosa da função renal através de marcadores específicos e sintomas clínicos pode ajudar a identificar doenças agudas e crônicas, permitindo intervenções terapêuticas oportunas.

A monitorização regular da função renal é essencial para pacientes com fatores de risco conhecidos, como diabetes, hipertensão e histórico familiar de doença renal. A identificação precoce de deterioração da função renal permite intervenções que podem retardar a progressão da doença e prevenir complicações graves.

A piora da função renal é um sinal importante que pode auxiliar no diagnóstico de uma ampla gama de condições agudas e crônicas. A avaliação detalhada dos marcadores laboratoriais e dos sintomas clínicos é essencial para a identificação precoce e o manejo eficaz dessas condições, melhorando os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes (Levey, 2002).

Nesse caso, a paciente teve piora na função renal, por consequência culminou com a elevação significativa da creatinina de 2,0 mg/dL para 4,0 mg/dL, indicando agravamento da doença renal crônica.

### 3.1.2 Marcadores laboratoriais

A leucocitose é uma condição caracterizada pelo aumento anormal no número de leucócitos, ou glóbulos brancos, no sangue periférico. Esses glóbulos brancos desempenham um papel fundamental no sistema imunológico, sendo responsáveis pela defesa do organismo contra infecções e outras condições patológicas.

A leucocitose pode ser causada por diversos fatores, como infecções bacterianas, inflamações agudas ou crônicas, estresse físico ou emocional, reações alérgicas, uso de medicamentos, como corticosteroides, e condições médicas graves, como câncer. O aumento no número de leucócitos geralmente indica uma resposta adaptativa do sistema imunológico para combater a causa subjacente da condição.

Os leucócitos podem ser classificados em vários tipos, incluindo neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos. Cada tipo desempenha funções específicas na resposta imunológica, e o tipo predominante pode variar dependendo da causa da leucocitose.

O diagnóstico de leucocitose é realizado através de um hemograma completo (CBC - Complete Blood Count), que quantifica o número absoluto de leucócitos no sangue. Além disso, outros testes laboratoriais e exames de imagem podem ser necessários para identificar a causa subjacente da leucocitose.

A leucocitose não é uma doença por si só, mas um sinal de que algo está desequilibrado no corpo. A avaliação cuidadosa é crucial para determinar a causa subjacente e iniciar o tratamento adequado. Em alguns casos, a leucocitose pode indicar uma infecção bacteriana grave que requer tratamento antibiótico imediato.

Em resumo, a leucocitose é uma resposta adaptativa do sistema imunológico a uma variedade de condições, desde infecções simples até doenças crônicas graves. A identificação precoce e o manejo adequado das causas subjacentes são essenciais para garantir a saúde e o bem-estar do paciente (Wintrobe, 2009).

No caso da paciente, a leucocitose (15 mil leucócitos) sugere uma resposta inflamatória/infeciosa.

A acidose metabólica é uma condição médica caracterizada pela diminuição do pH sanguíneo devido ao acúmulo de ácidos no corpo ou à perda de bicarbonato, uma base importante. Isso pode ocorrer por várias razões, incluindo distúrbios renais, diabetes descontrolado, ingestão de certos medicamentos ou intoxicações.

Na acidose metabólica, o organismo não consegue manter um equilíbrio adequado entre os ácidos e as bases, levando a uma diminuição do pH sanguíneo abaixo do nível normal (7,35-7,45). Isso pode ser devido ao acúmulo de ácidos como ocorre na cetoacidose diabética, onde corpos cetônicos se acumulam no sangue e **perda de bicarbonato**: podendo ocorrer em distúrbios renais, onde os rins não conseguem reabsorver bicarbonato suficiente, ou em diarreias severas.

Os sintomas podem incluir respiração rápida e profunda (hiperventilação), fraqueza, fadiga, confusão mental e até mesmo coma em casos graves. A condição subjacente que causa a acidose metabólica frequentemente determina a gravidade e os sintomas específicos apresentados pelo paciente.

O diagnóstico é confirmado por meio de exames de sangue que mostram níveis anormais de pH e de bicarbonato, além da análise da gasometria arterial. O tratamento visa corrigir a causa subjacente, como a administração de fluidos intravenosos para reverter a desidratação ou o uso de bicarbonato de sódio em casos graves para neutralizar os ácidos.

Se não tratada, a acidose metabólica pode levar a complicações sérias, como arritmias cardíacas, falência de órgãos e até mesmo a morte. Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para melhorar os resultados clínicos e prevenir danos graves ao organismo.

A acidose metabólica é uma condição séria que requer atenção médica imediata. A compreensão dos mecanismos subjacentes e dos sintomas associados é crucial para um diagnóstico preciso e um manejo eficaz, garantindo o melhor cuidado possível ao paciente afetado (McPhee, 2014).

Nesse caso, a paciente apresenta uma acidose metabólica (pH de 7,22,  $\text{HCO}_3^-$  de 8 mEq/L) com hiperventilação compensatória ( $\text{PaCO}_2$  de 20mmHg).

A hiponatremia é uma condição médica caracterizada pela concentração anormalmente baixa de sódio no sangue, geralmente abaixo de 135 mEq/L. O sódio desempenha um papel crucial na regulação do equilíbrio de líquidos dentro e fora das células, e sua concentração inadequada pode levar a sérias complicações.

A hiponatremia pode ocorrer devido a várias razões, incluindo: **Desidratação:** Perda excessiva de líquidos sem reposição adequada, **Insuficiência renal:** Os rins não conseguem excretar água suficiente, **Uso de certos medicamentos:** Como diuréticos ou antidepressivos que podem afetar o equilíbrio de líquidos e **Doenças crônicas:** Como insuficiência cardíaca ou hepática, que podem interferir na regulação normal do sódio.

Os sintomas de hiponatremia podem variar dependendo da gravidade e da rapidez com que se desenvolve, e podem incluir náusea, vômito, dor de cabeça, letargia, confusão mental, convulsões e coma em casos graves. A hiponatremia severa pode ser uma emergência médica devido ao risco de edema cerebral e danos neurológicos.

O diagnóstico é feito através de exames de sangue que medem os níveis de sódio e outros eletrólitos. O tratamento depende da causa subjacente da hiponatremia e pode envolver restrição de líquidos, administração de solução salina hipertônica, ajuste de medicamentos ou tratamento da condição médica subjacente.

A hiponatremia crônica não tratada pode levar a complicações graves, como danos cerebrais permanentes. Portanto, a identificação precoce e o manejo adequado são essenciais para evitar complicações e melhorar os resultados clínicos.

A hiponatremia é uma condição séria que requer avaliação médica e tratamento especializado. Compreender suas causas, sintomas e opções de tratamento é fundamental para garantir o cuidado adequado e prevenir complicações graves ao paciente afetado (Adrogué, 2000).

Nesse caso, a hiponatremia da paciente é devido a taxa de sódio de 128 mEq/L.

A albumina desempenha um papel crucial no diagnóstico clínico, fornecendo informações valiosas sobre o estado nutricional e a saúde geral do paciente. Este importante biomarcador é frequentemente medido através de exames de sangue para avaliar a função hepática, o equilíbrio de líquidos e eletrólitos, e a presença de condições médicas subjacentes.

Medir os níveis de albumina é uma ferramenta valiosa no diagnóstico e manejo de uma variedade de condições médicas. É utilizada não apenas para identificar doenças específicas, mas também para avaliar a gravidade da doença, guiar o tratamento e monitorar a resposta do paciente à terapia. Portanto, a albumina desempenha um papel crucial na prática clínica, fornecendo informações fundamentais para a tomada de decisões médicas e o cuidado personalizado ao paciente (Thomas, 2002).

No caso clínico da paciente, a taxa de albumina de 3,0g/dL pode indicar um estado inflamatório/agudo.

### 3.2 Caso clínico de câncer de próstata com possível metástase óssea

O caso de câncer de próstata com metástase óssea mencionado foi adaptado da literatura de Smith (2005), que oferece uma análise detalhada das características clínicas e do manejo dessa condição avançada. Smith explora os desafios associados ao tratamento, as opções terapêuticas disponíveis e os prognósticos relacionados a casos de metástase óssea. A inclusão deste caso específico na discussão enfatiza a relevância das observações feitas por Smith e enriquece a compreensão dos aspectos críticos do câncer de próstata metastático.

Paciente do sexo masculino, 73 anos, negro, professor universitário procurou uma Unidade Básica de Saúde com queixas de disfunção erétil e dor na coluna lombar. Paciente relata que há cerca de 20 dias, apresenta perda de apetite e fadiga, sem fatores de melhora. Ele nega ter tido febre ou outras doenças prévias, alergias, transfusão ou cirurgias prévias. Nega ser tabagismo e que consuma de bebidas alcoólicas. Relata que o pai veio a óbito devido a um câncer não especificado. A partir

dos exames laboratoriais, são verificados Glicose sérica = 60 mg/dl (VR = 80 a 100 mg/dl). Creatinina sérica = 2 mg/dl (VR = 0,5 a 1,5 mg/dl). Uréia sérica = 50 mg/dl (VR = 30 a 50 mg/dl). Fosfatase alcalina sérica = 200 U/l (VR = até 170 U/l). Fosfatase ácida sérica = 20 U/l (VR = até 13 U/l). Cálcio sérico = 10,5 mg/dl (VR = 8,5 a 10,5 mg/dl). Fósforo sérico = 3,2 mg/dl (VR = 2,5 a 5 mg/dl).

A metástase óssea é uma complicação comum e séria do câncer de próstata, ocorrendo em até 90% dos casos avançados. Os pacientes frequentemente apresentam dor óssea intensa, fraturas patológicas e, em alguns casos, compressão da medula espinhal, que pode resultar em déficits neurológicos significativos (Smith, 2005).

Quando o câncer de próstata metastatiza para os ossos, essa condição é chamada de metástase óssea. Este é um desenvolvimento sério que pode causar uma série de sintomas e complicações adicionais, como: Dor óssea, esta é uma das complicações mais comuns. A dor pode ser intensa e geralmente ocorre nas áreas onde o câncer se espalhou, como a coluna vertebral, pelve e costelas. Fraturas ósseas: A metástase óssea pode enfraquecer os ossos, tornando-os mais suscetíveis a fraturas, mesmo com pequenos traumas ou sem nenhum trauma. Compressão da medula espinhal: Se a metástase ocorre na coluna vertebral, pode haver compressão da medula espinhal, levando a sintomas neurológicos como dor intensa, fraqueza, ou perda de função nos membros inferiores, e em casos graves, perda de controle urinário ou intestinal. Hipercalcemia: Ocorre quando há excesso de cálcio no sangue devido à destruição óssea, e pode causar náuseas, constipação, confusão mental e outros sintomas.

O diagnóstico de metástase óssea em pacientes com câncer de próstata pode incluir: exames de imagem como cintilografia óssea, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e PET scan. Exames de sangue, para medir os níveis de PSA (antígeno prostático específico) e cálcio. Biópsia óssea, em alguns casos, pode ser necessária para confirmar a presença de células cancerígenas.

O tratamento do câncer de próstata com metástase óssea pode incluir uma combinação de terapia hormonal para reduzir os níveis de hormônios que alimentam o crescimento do câncer. Quimioterapia para atacar as células cancerígenas. Radioterapia para aliviar a dor e tratar áreas específicas de metástase. Medicamentos para os ossos como bisfosfonatos ou denosumabe, para fortalecer os ossos e reduzir o risco de fraturas. Analgesia para controlar a dor.

A abordagem do tratamento é geralmente multidisciplinar, envolvendo oncologistas, radiologistas, urologistas, entre outros profissionais de saúde, para proporcionar o melhor cuidado possível e melhorar a qualidade de vida do paciente.

### 3.2.1 Marcadores

A disfunção erétil e a dor na coluna lombar são sintomas que podem estar associados ao câncer de próstata avançado e à metástase óssea, sendo necessários exames detalhados para um diagnóstico preciso e tratamento adequado (American Cancer Society, 2023).

A disfunção erétil (DE) pode ocorrer em homens com câncer de próstata por várias razões: crescimento do tumor, o tumor pode afetar os nervos e vasos sanguíneos responsáveis pela ereção. Tratamentos, terapias para o câncer de próstata, como cirurgia (prostatectomia), radioterapia e terapia hormonal, podem causar DE devido a danos aos nervos ou alterações hormonais.

A dor na coluna lombar pode ser um sintoma de metástase óssea em pacientes com câncer de próstata. Os ossos da coluna vertebral são locais comuns para a disseminação do câncer de próstata. A dor pode ser causada pela invasão do câncer no tecido ósseo, resultando em inflamação e destruição óssea.

Embora disfunção erétil e dor lombar possam ser sintomas de envolvimento prostático e metástase óssea, é importante lembrar que esses sintomas podem ter outras causas. A DE pode ser causada por problemas vasculares, neurológicos,

psicológicos ou outros fatores. Da mesma forma, a dor lombar pode ser resultante de problemas musculoesqueléticos, como hérnia de disco, artrite ou lesões.

A perda de apetite e a fadiga são sintomas comuns em pacientes com câncer avançado, impactando significativamente a qualidade de vida (National Cancer Institute, 2023).

Perda de apetite e fadiga são sintomas frequentes em pacientes com câncer avançado, incluindo casos de câncer de próstata que se espalharam para outras partes do corpo, como os ossos. A perda de apetite, também conhecida como anorexia, pode ser causada pelo próprio câncer, que libera substâncias químicas afetando o apetite, além dos efeitos colaterais dos tratamentos como quimioterapia e radioterapia, que podem causar náuseas e alterações no paladar. Complicações físicas como dor e problemas digestivos também contribuem para a redução na ingestão de alimentos, enquanto o estado emocional, incluindo ansiedade e depressão, pode influenciar negativamente o apetite.

A fadiga associada ao câncer é uma sensação persistente de cansaço que não é aliviada pelo descanso. Ela pode ser causada pelos efeitos diretos do câncer no corpo, como a destruição de células saudáveis e a liberação de substâncias inflamatórias. Além disso, tratamentos como quimioterapia e radioterapia podem contribuir para a fadiga, assim como a anemia resultante desses tratamentos. Problemas adicionais como dor crônica e distúrbios do sono também são comuns em pacientes com câncer avançado, exacerbando a fadiga.

O manejo da perda de apetite e fadiga geralmente envolve intervenções nutricionais, como o uso de suplementos e dietas ricas em calorias e proteínas, além de medicamentos para estimular o apetite e controlar náuseas. O controle da dor e o tratamento da anemia são importantes para mitigar a fadiga, enquanto o apoio psicológico e o manejo do estresse ajudam a lidar com os aspectos emocionais da doença. Exercícios leves também podem ser recomendados para melhorar a energia e o apetite dos pacientes.

Uma história familiar de câncer pode indicar uma predisposição genética para a doença, sugerindo a importância da avaliação do risco genético e do aconselhamento genético para indivíduos e famílias afetadas (National Cancer Institute, 2023). Isso ocorre porque certas mutações genéticas hereditárias podem aumentar a probabilidade de câncer em membros da família. No caso específico do câncer de próstata, por exemplo, predisposições genéticas podem estar relacionadas a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, que são conhecidos por sua associação com câncer de mama e ovário, mas também podem aumentar o risco de câncer de próstata em homens.

A importância de uma história familiar de câncer reside na capacidade de identificar indivíduos com maior risco de desenvolver a doença. Isso pode levar à recomendação de iniciar exames de rastreamento mais cedo ou com maior frequência para detectar sinais precoces de câncer. Em alguns casos, testes genéticos podem ser sugeridos para identificar mutações específicas que possam influenciar o risco de câncer, ajudando assim na orientação das opções de prevenção e tratamento adequadas.

Outros fatores importantes a considerar incluem o tipo de câncer presente na família, a idade em que o parente foi diagnosticado e outros fatores de risco, como estilo de vida e exposições ambientais. Para famílias com histórico de câncer, especialmente casos hereditários, o aconselhamento genético pode ser fundamental. Especialistas em genética podem fornecer orientações sobre o risco de câncer com base na história familiar, discutir opções de testes genéticos e aconselhar sobre estratégias de prevenção e monitoramento.

### **3.2.2 Marcadores laboratoriais**

O metabolismo alterado da glicose em células cancerígenas pode ser monitorado através da glicose sérica, oferecendo insights valiosos para o diagnóstico e tratamento do câncer (Cantley, 2012).

A glicose sérica desempenha um papel crucial no contexto do câncer, frequentemente servindo como um biomarcador significativo. As células cancerígenas frequentemente apresentam um metabolismo alterado, caracterizado pelo aumento da demanda por glicose para sustentar seu crescimento rápido e proliferação. Esse fenômeno, conhecido como "efeito Warburg", envolve a preferência das células cancerígenas pela glicólise, mesmo em condições de oxigênio adequado, resultando na produção de lactato.

Medir os níveis de glicose sérica é importante não apenas para monitorar o estado metabólico geral do paciente, mas também para avaliar a resposta ao tratamento do câncer. Alterações significativas nos níveis de glicose sérica podem indicar progressão da doença ou efeitos adversos dos tratamentos. Além disso, pacientes com diabetes tipo 2, que frequentemente têm níveis elevados de glicose sérica, estão em maior risco de desenvolver certos tipos de câncer, como o câncer de cólon, fígado e pâncreas.

Do ponto de vista clínico e de pesquisa, a glicose sérica pode ser usada para monitorar o prognóstico do câncer e prever a resposta ao tratamento. Abordagens terapêuticas que visam o metabolismo da glicose nas células cancerígenas estão sendo exploradas como potenciais estratégias terapêuticas. Portanto, entender o papel da glicose sérica como biomarcador no contexto do câncer é essencial para personalizar os cuidados e melhorar as estratégias de tratamento para os pacientes.

Alterações nos níveis de creatinina sérica podem ser indicativas de complicações renais em pacientes com câncer, especialmente durante o tratamento (Lebwohl, 2012). A creatinina é um subproduto natural do metabolismo muscular e é normalmente filtrada pelos rins e eliminada na urina. Portanto, níveis elevados de creatinina no sangue geralmente refletem uma diminuição na função renal.

No contexto do câncer, várias situações podem levar ao aumento da creatinina sérica. Por exemplo, certos tipos de câncer, como o câncer de rim, podem afetar diretamente a função renal. Além disso, tratamentos como quimioterapia e radioterapia podem causar toxicidade nos rins, contribuindo para o aumento da creatinina. Condições associadas ao câncer, como obstrução do trato urinário devido ao crescimento tumoral ou síndrome da lise tumoral após o início do tratamento, também podem resultar em níveis elevados de creatinina.

É crucial monitorar regularmente os níveis de creatinina sérica em pacientes com câncer para detectar precocemente problemas renais. A gestão cuidadosa desses níveis é essencial não apenas para preservar a função renal, mas também para assegurar a eficácia dos tratamentos contra o câncer e melhorar a qualidade de vida do paciente.

A ureia sérica elevada pode ser um indicador de disfunção renal em pacientes com câncer, especialmente durante tratamentos intensivos. A ureia é um subproduto do metabolismo das proteínas, principalmente produzida no fígado e excretada pelos rins. Portanto, níveis elevados de ureia no sangue geralmente refletem uma diminuição na função renal, podendo estar relacionados a várias condições durante o curso do câncer.

No contexto do câncer, há diversas razões pelas quais os níveis de ureia sérica podem aumentar. Por exemplo, certos tipos de câncer, como câncer de rim ou mieloma múltiplo, podem impactar diretamente a função dos rins, resultando em um acúmulo de ureia no sangue. Além disso, tratamentos intensivos como quimioterapia podem levar à síndrome da lise tumoral, na qual as células cancerígenas se rompem rapidamente, liberando substâncias que sobrecarregam os rins e aumentam os níveis de ureia sérica.

É fundamental monitorar regularmente os níveis de ureia sérica em pacientes com câncer para detectar precocemente quaisquer problemas renais. A gestão cuidadosa da hidratação e a redução da carga renal durante o tratamento são essenciais para minimizar o risco de complicações renais. Ao focar na saúde renal dos pacientes, é possível melhorar a eficácia dos tratamentos e a qualidade de vida durante o enfrentamento da doença.

A elevação da fosfatase alcalina sérica pode ser um indicador de atividade osteoblástica associada a metástases ósseas em pacientes com câncer (Roodman, 2004).

A presença de fosfatase alcalina sérica elevada, especialmente acima de 200 U/l, frequentemente sugere atividade osteoblástica aumentada, o que é comum em casos de metástases ósseas. A fosfatase alcalina é uma enzima essencial para a formação e remodelação óssea, sendo liberada na corrente sanguínea quando há um aumento na atividade de formação de osso, como ocorre nas áreas onde células cancerígenas se disseminam para os ossos.

Esse aumento na fosfatase alcalina sérica é clinicamente significativo porque ajuda a diagnosticar a presença de metástases ósseas, especialmente em cânceres conhecidos por se espalharem para os ossos, como câncer de próstata, mama e pulmão. Além disso, é útil para monitorar a atividade das metástases ósseas ao longo do tempo e para avaliar a resposta ao tratamento. Níveis persistentemente elevados podem indicar uma carga tumoral mais significativa nos ossos, influenciando o prognóstico e orientando as decisões terapêuticas para os pacientes.

Portanto, a medição da fosfatase alcalina sérica desempenha um papel crucial na gestão clínica de pacientes com câncer, especialmente naqueles em risco de envolvimento ósseo metastático.

A fosfatase ácida sérica pode ser um marcador útil para monitorar a atividade e a progressão do câncer de próstata, especialmente em casos de metástases ósseas (Tannock, 2004).

A elevação da fosfatase ácida sérica, especialmente quando superior a 20 U/l, pode ser um indicador específico associado ao câncer de próstata. A fosfatase ácida é uma enzima presente em células da próstata, e seu aumento na corrente sanguínea pode refletir atividade celular anormal, especialmente em casos avançados da doença ou com metástases ósseas.

Este biomarcador é frequentemente utilizado para auxiliar no diagnóstico e no monitoramento do câncer de próstata, especialmente quando combinado com outros testes como o PSA (antígeno específico da próstata). A medição regular da fosfatase ácida sérica é crucial para avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento, oferecendo insights importantes para o manejo clínico dos pacientes.

Assim, a análise cuidadosa da fosfatase ácida sérica pode ajudar os profissionais de saúde a identificar e monitorar eficazmente o câncer de próstata, contribuindo para decisões terapêuticas mais informadas e melhores resultados para os pacientes.

A hipercalcemia, frequentemente associada a metástases ósseas, é um marcador prognóstico importante em pacientes com câncer avançado (Roodman, 2004).

O cálcio sérico no limite superior do normal, geralmente cerca de 10,5 mg/dl, pode indicar hipercalcemia, um aumento anormal nos níveis de cálcio no sangue. Isso é particularmente relevante em pacientes com câncer, onde metástases para os ossos podem resultar na liberação excessiva de cálcio na corrente sanguínea devido à destruição do tecido ósseo. A hipercalcemia não apenas serve como um marcador potencial para metástases ósseas, especialmente em cânceres como mama, pulmão e próstata, mas também requer monitoramento regular para avaliar a resposta ao tratamento e prevenir complicações graves, como danos renais e alterações neurológicas. Portanto, o controle cuidadoso dos níveis de cálcio sérico é crucial na gestão clínica desses pacientes, ajudando a garantir intervenções terapêuticas oportunas e personalizadas.

#### **4. Considerações Finais**

O estudo dos biomarcadores no diagnóstico de doenças é essencial na medicina moderna, proporcionando uma visão detalhada das condições de saúde e doença em nível molecular. Esses indicadores biológicos permitem uma abordagem mais personalizada e precisa no cuidado ao paciente, facilitando diagnósticos precoces, a estratificação do risco de progressão, o monitoramento da eficácia do tratamento e a previsão de desfechos clínicos. Além disso, biomarcadores desempenham um papel vital no desenvolvimento e avaliação de novas terapias, contribuindo para a descoberta de tratamentos mais eficazes e específicos. Considerando a ampla gama de biomarcadores disponíveis, desde genéticos e proteicos até metabólicos e de

imagem, o impacto transformador desses indicadores na prática clínica é evidente. Entretanto, é fundamental continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento para validar e aprimorar a precisão e a aplicabilidade dos biomarcadores em diferentes condições de saúde.

Em resumo, o estudo dos biomarcadores no diagnóstico de doenças representa uma ferramenta valiosa e em constante evolução, com o potencial de aprimorar significativamente o diagnóstico precoce, o tratamento personalizado e o prognóstico dos pacientes, contribuindo para uma saúde global mais eficaz e abrangente.

Para estudos futuros, é crucial focar no aprimoramento do uso de biomarcadores para diagnósticos mais rápidos e precisos. Recomenda-se a investigação de novas técnicas que aumentem a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores, bem como o desenvolvimento de métodos integrados que combinem múltiplos biomarcadores em uma única plataforma de diagnóstico. Além disso, a implementação de tecnologias emergentes, como inteligência artificial e aprendizado de máquina, pode oferecer novas abordagens para interpretar dados complexos de biomarcadores, acelerando o processo diagnóstico e permitindo uma personalização mais efetiva do tratamento. Esses avanços são essenciais para consolidar o papel dos biomarcadores na medicina de precisão e melhorar significativamente os resultados clínicos.

## Referências

- Adrogué, H. J., & Madias, N. E. (2000). Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine*, 342(21), 1581-1589. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422107>
- American Cancer Society. (2023). *Advanced prostate cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/advanced-prostate-cancer.html>
- Adrogué, H. J. & Madias, N. E. (2000). Hyponatremia. *N Engl J Med*. 342 (21): 1581-9.
- American Cancer Society. (2023). *Family history of cancer: Understanding genetic risk*. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/family-cancer-syndromes.html>
- Bartlett, J. G. (2022). Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England Journal of Medicine*, 346(5), 334-339. <https://doi.org/10.1056/NEJM200202143460706>
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2001). *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed.). McGraw-Hill.
- Cantley, L. C. (2012). Cancer, metabolism, fructose, artificial sweeteners, and going cold turkey on sugar. *BMC Biology*, 10, 42. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-10-42>
- Hulka, B. S. (1991). Cancer epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1, 13-19. [https://courses.washington.edu/epi573/Hulka\\_1990.pdf](https://courses.washington.edu/epi573/Hulka_1990.pdf)
- Johnson, C. H., Ivanisevic, J., & Siuzdak, G. (2016). Metabolomics: Beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17, 451-459. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.44>
- Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., et al. (2002). Chronic kidney disease: Classification, and risk factors. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2), S1-S266. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.30101>
- Lebwohl, M. (n.d.). *Creatinine and blood urea nitrogen*. Medscape. Retrieved [date you accessed the article], from <https://www.medscape.com/viewarticle/570741>.
- National Cancer Institute. (2023). *Fatigue (PDQ®)—Patient version*. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/fatigue-pdq>
- Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [E-book]. Retrieved from [link to the e-book if available]
- Roodman, G. D. (2004). Mechanisms of bone metastasis. *The New England Journal of Medicine*, 350(16), 1655-1664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030831>
- Sawyers, C. L. (2008). The cancer biomarker problem. *Nature*, 452(7187), 548-552. <https://doi.org/10.1038/nature06911>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Smith, M. R., Cook, R., Lee, K. A., & Nelson, J. B. (2005). Prostate cancer with bone metastasis. *The Journal of Urology*, 174(1), 13-20. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000164137.21574.61>

Palladini, S. R., et al. (2019). Urea and creatinine as predictors of short-term mortality in patients with hip fracture. *Osteoporosis International*, 30(5), 1011-1017. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4855-4>

Thomas, L., & Thomas, C. (2002). *Biochemical markers and the diagnosis of disease* (1st ed.). Springer.

Wintrobe, M. M., & Greer, J. P. (2009). *Wintrobe's clinical hematology* (12th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Wintrobe, M. M., & Greer, J. P. (2009). *Wintrobe's clinical hematology* (12th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Zhang, A., Sun, H., & Wang, X. (2012). Emerging role and recent applications of metabolomics biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. *Clinical Lipidology*, 7, 425-440. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2012.09.001>