



**CURSO DE MEDICINA**

**NATÁLIA DAMASCENO ALMEIDA**

**ABORDAGENS METABOLÔMICAS APLICADAS AO ESTUDO DO CÂNCER DO  
COLO DO ÚTERO – UMA REVISÃO SÍSTEMÁTICA.**

**SALVADOR**

**2021**

**Natália Damasceno Almeida**

**ABORDAGENS METABOLÔMICAS APLICADAS AO ESTUDO DO CÂNCER DO  
COLO DO ÚTERO – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública para aprovação parcial no 4º  
ano de Medicina.

Orientador: Amancio José de Souza

**Salvador**

**2021**

Dedico esse trabalho a meus pais, meu irmão e minha avó por serem minha força e maior fonte de incentivo na realização dos meus sonhos. O amor de vocês me inspira todos os dias a ser alguém melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Sou grata a Deus, sem ele nada em minha vida seria possível. Agradeço também a minha família, por sempre me incentivarem e por fornecerem todo o apoio necessário para que eu busque cada um dos meus sonhos. Obrigada mãe por me ensinar sobre paciência, perseverança e força de uma forma tão gentil e carinhosa. Obrigada pai por me mostrar, através de atos, que sempre é possível dar o seu melhor em cada uma das mínimas ações do cotidiano. Obrigada irmão por me ajudar nos períodos de estresse com conversas leves e bons filmes. Obrigada vó pelos conselhos certos e por fornecer as doses de cafeína necessárias para execução desse trabalho.

Agradeço ao meu incrível orientador, Amancio Souza, pela paciência, dedicação e suporte que sempre me foram concedidos com muito respeito, atenção e carinho. Esse trabalho não estaria aqui se não fosse pelo seu incentivo e por todos conhecimentos compartilhados. Sou extremamente grata por cada reunião e e-mail sempre respondidos com tanta presteza e proatividade, as habilidades que aprendi com o senhor vou carregar por toda minha vida profissional. Estendo esses agradecimentos a Dra. Milena Bastos e Dr. Marcos Almeida por dedicarem seu tempo e conhecimento com sugestões e críticas cruciais para o refinamento desse trabalho.

Ademais, agradeço a Juarez Dias, meu atencioso professor de metodologia, não somente por me auxiliar a enquadrar esse trabalho nas normas exigidas, mas também por sempre demonstrar tanta preocupação e paciência com a minha ansiedade em torno desse processo. Obrigada professor, eu aprendi muito com todas as sessões tutoriais e não poderia ser mais grata por ter feito parte de sua turma de metodologia da pesquisa.

Por fim, sou grata às minhas amigas, Ana Clara e Laís por terem escutado cada um dos meus lamentos, preocupações e ansiedades. Meninas, obrigada por serem fonte de amor e amparo durante esse processo e eu fico muito feliz de ter compartilhado cada pequena conquista com vocês.

“Todas nós seguimos em frente quando  
percebemos como são fortes e admiráveis as mulheres  
à nossa volta.”

(Rupi Kaur, 2017)

## RESUMO

**Introdução:** O câncer do colo do útero (CCU) tem como principal causa a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). Atualmente é a quarta causa de câncer entre as mulheres no mundo, sendo uma importante condição de agravo a saúde feminina. A metabolômica, nesse contexto, surge como uma nova ferramenta capaz de descrever metabólitos envolvidos com o desenvolvimento do CCU, sugerir biomarcadores que auxiliem no diagnóstico e prognóstico, e gerar novos caminhos terapêuticos para esta doença. **Objetivos:** Analisar sistematicamente as abordagens metabolômicas no estudo do câncer do colo do útero, presentes na literatura. **Métodos:** A revisão, conduzida segundo as diretrizes PRISMA e registrada no PROSPERO (CRD42020215301), foi baseada na busca de estudos disponíveis nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS, BVS e nas literatura cinza (Google Scholar e Open Gray) até outubro/2020. Como descritores foram utilizados os termos do Medical Subject Headings (MeSH) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) correspondentes a “Metabolomics” e “Cervical Cancer”. A análise da qualidade dos artigos foi baseada nos critérios do QUADOMICS uma adaptação do Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment (QUADAS). **Resultados:** Um total de 14 artigos foram selecionados para revisão sistemática. As amostras contaram com 410 pacientes com CCU e 427 compuseram o grupo controle. A avaliação dos estudos através do QUADOMICS gerou resultados heterogêneos, 5 artigos atingiram mais de 80% dos critérios e 4 menos de 54%. De forma geral 68 metabólitos foram mencionados como relevantes no contexto do CCU, destes os mais mencionados foram alanina,  $\beta$ -glicose, creatina e o lactato. Os aminoácidos, em sua maioria, foram descritos como diminuídos nas pacientes com câncer cervical e alterações nas vias de metabolismo energético foram observadas. Oito artigos testaram a capacidade diagnóstica da metabolômica, obtendo resultados para sensibilidade >90%, especificidade entre 73% e 99% e AUC entre 0.78 e 0.99. **Conclusão:** As abordagens metabolômicas no estudo do CCU descrevem um panorama em que o sangue foi o principal tipo de amostra biológica utilizada e a espectrometria de massa a plataforma analítica elencada pela maioria dos trabalhos. Os principais metabólitos, encontrados na presente revisão, associados ao câncer cervical foram a alanina, creatina, valina, tirosina, isoleucina, fosfatidilcolina, acetato, lactato e  $\beta$ -glicose. Sugerindo um perfil metabolômico relacionado com alterações no metabolismo de vias energéticas, de aminoácidos e dos glicerolfosfolipídios, apontando para um potencial grupo de biomarcadores específicos em pacientes com câncer cervical.

**Palavras-chave:** Metabolômica; Câncer do Colo do Útero; Redes e Vias Metabólicas; Biomarcadores.

## ABSTRACT

**Background:** Cervical cancer (CC) is the main cause of persistent infection with Human Papilloma Virus (HPV). It is currently the fourth leading cause of cancer among women in the world, being an important condition for women's health. Metabolomics, in this context, appears as a new tool capable of describing metabolites involved in the development of CC, suggesting biomarkers that assist in the diagnosis and prognosis and generating new therapeutic paths for this disease. **Objective:** To systematically analyze the metabolomic approaches in the study of cervical cancer present in the literature. **Methods:** The review, conducted according to the PRISMA guidelines and registered with PROSPERO (CRD42020215301), was based on the search for studies available in the MEDLINE / PubMed, SciELO, LILACS, BVS databases and in the gray literature (Google Scholar and Open Gray) up to October / 2020. The terms of Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) corresponding to "Metabolomics" and "Cervical Cancer" were used as descriptors. The analysis of the quality of the articles was based on the QUADOMICS criteria, an adaptation of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment (QUADAS). **Results:** A total of 14 articles were selected for systematic review. Those administered had 410 patients with CC and 427 comprised the control group. The evaluation of the studies through QUADOMICS generated heterogeneous results, 5 articles reached more than 80% of the criteria and 4 less than 53%. In general, 68 metabolites were important as relevant in the context of CC, the most identified of these were alanine,  $\beta$ -glucose, creatine and lactate. Most amino acids were as decreased in patients with cervical cancer and changes in energy metabolism pathways were observed. Eight articles tested the diagnostic capacity of the metabolomics, obtaining results for sensitivity > 90%, specificity between 73% and 99% and AUC between 0.78 and 0.99. **Conclusion:** The metabolomic approaches in the CC study describe a panorama in which blood was the main type of biological sample used and mass spectrometry the analytical platform listed by most studies. The main metabolites, found in the present review, associated with cervical cancer were alanine, creatine, valine, tyrosine, isoleucine, phosphatidylcholine, acetate, lactate and  $\beta$ -glucose. Suggesting a metabolomic profile related to changes in the metabolism of energy pathways, amino acids and glycerolphospholipids, pointing to a potential group of specific biomarkers in patients with cervical cancer.

**Keywords:** Metabolomics; Cervical cancer; Metabolic Networks and Pathways; Biomarkers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.	24
Figura 2 – Características gerais dos estudos selecionados:	28
Figura A. Gráfico de origem dos estudos e número de estudos. Figura B. Uso de plataformas analíticas, espectrometria de massa ou ressonância magnética, nos estudos de metabolômica em pacientes com CCU. Figura C. Proporção das amostras biológicas em cada plataforma analítica.	
Figura 3 – Conexão entre as vias metabólicas dos compostos mais citados entre os estudos selecionados.	40
Quadro 1 – Avaliação QUADOMICS dos estudos incluídos na revisão sistemática.	29
Quadro 2 – Metabólitos encontrados em comum nos estudos.	37



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais características dos artigos selecionados.	26
Tabela 2 – Principais resultados dos artigos selecionados.	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AUC - Área abaixo da curva
- BVS - Biblioteca virtual em saúde
- CCU - Câncer do colo do útero
- DeCS - Descritores em Ciências da Saúde
- GC-MS - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
- HPV - Papiloma Vírus Humano
- LCR - Longa região de controle
- LA-REIMS - Laser acoplada a espectrometria de massa evaporativa rápida
- LC-MS - Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
- LIEAG - Lesão Intraepitelial de alto grau
- LIEBG - Lesão Intraepitelial de baixo grau
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- LysoPC - Lisofosfatidilcolina
- MeSH - *Medical Subject Headings*
- MS - Espectrometria de massa
- NIC - Neoplasia intraepitelial cervical
- pRB - Proteína do retinoblastoma
- PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*
- PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*
- QUADAS - *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment*
- QUADOMICS - Adaptação do QUADAS para ciências ômicas
- RMN - Ressonância magnética nuclear
- SUS - Sistema Único de Saúde
- SciELO - *Scientific Electronic Library Online*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	
2.1. Objetivo geral	13
2.2. Objetivos específicos	13
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b>	
3.1. Papiloma Vírus Humano	14
3.2. Infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer do colo do útero	15
3.3. Diagnóstico e prevenção do CCU	16
3.4. A metabolômica no estudo de sistemas biológicos	17
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	
4.1 Desenho de estudo	20
4.2 Fontes de busca e período do estudo	20
4.3 Seleção dos artigos	20
4.3.1 Critérios de inclusão	21
4.3.2 Critérios de exclusão	21
4.4 Coleta dos dados	21
4.4.1 Itens descritos	21
4.5 Risco de viés individual de cada estudo	21
4.6 Análise dos dados	22
<b>5. RESULTADOS</b>	
5.1. Identificação e seleção dos estudos	23
5.2. Características gerais dos estudos selecionados	25
5.3. Avaliação através do QUADOMICS	28
5.4. Metabólitos relacionados com câncer cervical	30
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>44</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é a quarta causa de câncer entre as mulheres no mundo<sup>1</sup>. No Brasil, ele ocupa a terceira posição entre as causas de carcinoma no sexo feminino, com uma estimativa de 16.710 casos novos em 2020<sup>2</sup>. O CCU é a quarta causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras<sup>3</sup>, excluindo-se tumores de pele não melanoma, além disto, foi responsável pela morte de 6.526 de mulheres no país em 2018<sup>3</sup>.

Uma das possíveis causas do CCU é a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo, sendo o principal vírus associado ao desenvolvimento de neoplasias<sup>4,5</sup>. Cerca de 120 tipos de HPV são capazes de infectar os humanos, entretanto em torno de 15 tipos são identificados como de alto risco por estarem associados à infecção precursora do câncer cervical<sup>5</sup>. Os principais tipos virais associados com a oncogênese são HPV 16 e 18. A infecção inicial por estes vírus ocorre na adolescência e início da vida adulta, sendo os tipos oncogênicos responsáveis por 10-15% destas infecções<sup>5-7</sup>. É importante destacar que o HPV tem um período de latência até o surgimento da lesão invasiva e sabe-se também, que o desenvolvimento do CCU não ocorre unicamente a partir da infecção persistente do vírus, mais são necessários outros fatores, incluindo alterações genéticas<sup>5,8</sup>.

O CCU pode ser rastreado através de exames como Papanicolau, que consegue pesquisar desde lesões pré-cancerosas até células propriamente neoplásicas, além de ser possível a realização do teste molecular de HPV, que detecta o material genético do vírus e é capaz de diferenciar os tipos de alto risco<sup>6</sup>. A prevenção pode ser alcançada por vacinação, que no Brasil é ofertada para meninas de 9-14 anos, meninos de 11-14 anos, mulheres imunossuprimidas de 9-45 anos e homens imunossuprimidos de 9-26 anos de idade pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>9</sup>. Esta vacina atua eficazmente prevenindo contra alguns tipos virais de baixo risco (HPV 6 e 11), mas também contra os tipos oncogênicos HPV 16 e HPV 18<sup>10</sup>.

O desenvolvimento de novas técnicas no campo das ciências biológicas tem expandido a habilidade de caracterizar modificações fenotípicas em processos

patológicos<sup>11</sup>. Nos últimos 20 anos, foram observados avanços nos campos do sequenciamento de nucleotídeos, cromatografia e espectrometria de massa, espectroscopia de ressonância magnética nuclear e bioinformática. Essas tecnologias permitiram o desenvolvimento de métodos analíticos capazes de medir e analisar milhares de moléculas biológicas simultaneamente. Tais abordagens, conhecidas como ciências ômicas (genômica, proteômica e metabolômica), possibilitam um conhecimento ampliado das doenças e processos biológicos constituindo o campo de estudo conhecido como biologia de sistemas<sup>12,13</sup>.

A metabolômica é capaz de analisar simultaneamente múltiplas vias metabólicas em células, tecidos e fluidos corporais, conectando processos genéticos à expressão fenotípica e elencando metabólitos específicos envolvidos na fisiopatologia das doenças<sup>11,14</sup>. As células neoplásicas, por exemplo, apresentam modificações metabólicas no gasto energético e na síntese de substâncias orgânicas como ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, alterações estas que podem servir de ponto de partida para novas intervenções diagnósticas e terapêuticas<sup>15</sup>. No contexto do CCU o conhecimento de alterações metabólicas específicas tem se demonstrado um importante campo de estudo da doença na busca de novas abordagens clínicas<sup>16</sup>.

Diante do cenário atual em que o CCU, mesmo com todas as medidas preventivas disponíveis, ainda representa importante agravo à saúde da mulher, as ciências ômicas têm o potencial para ampliar o conhecimento sobre esta doença, especialmente nos campos de diagnóstico e fisiopatologia. O uso da metabolômica nesse contexto é capaz de revelar componentes metabólicos ainda não associados à infecção pelo HPV, apontar metabólitos envolvidos no desenvolvimento do câncer cervical, sugerir novos biomarcadores que amplifiquem o diagnóstico e acompanhamento clínico, além de induzir proposições para novas possibilidades terapêuticas para esta doença que atinge parcela significativa das mulheres, apresentando importante demanda na saúde pública.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Analisar as abordagens metabolômicas no estudo do câncer do colo do útero.

### **2.1. Específicos**

- Descrever os metabolitos específicos associados ao desenvolvimento do câncer cervical, identificando possíveis biomarcadores.
- Descrever perfis metabolômicos no contexto da neoplasia cervical.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Papiloma Vírus Humano

O HPV faz parte da família *Papovavirida* e é capaz de infectar células de diversos animais como répteis, aves e mamíferos<sup>17</sup>. Nos seres humanos, invade as células epiteliais da pele, principalmente nos pés e mãos se apresentando na forma de verrugas, e da mucosa oral e genital se manifestando como condilomas planos e acuminados<sup>17,18</sup>.

É um vírus não-envelopado e com o genoma formado por uma molécula com DNA circular de fita dupla, com cerca de 8000 bases pareadas, contando com três regiões principais: a proximal (E), região distal (L) e uma longa região de controle (LCR). A região E codifica as proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7 responsáveis pela replicação do DNA viral e transformação celular, já a região L codifica as proteínas estruturais do capsídeo, L1 e L2. A região LCR, localizada entre L1 e E6, é um local que não codifica proteínas, mas que contém importantes elementos envolvidos no processo de replicação e transcrição viral, como a origem de replicação viral e os promotores de transcrição<sup>17-19</sup>.

Os tipos de HPV são classificados de acordo com o risco epidemiológico: os de baixo risco, geralmente responsáveis por causar condilomas genitais, são os tipos 6, 11, 42, 43, 44 e 53, sendo o 6 e o 11 responsáveis por 90% dos casos. Os tipos 16, 18, 31, 33, 52 e 58 são de alto risco, associados ao desenvolvimento do câncer do colo uterino, com o 16 e 18 apontados como principais tipos oncogênicos<sup>17,19,20,21</sup>. Importante destacar que o tipo 16 é o mais comum no carcinoma cervical invasivo, além de ser o mais prevalente nas infecções genitais (cerca de 66%) e o mais persistente com duração geralmente superior a 12 meses<sup>17</sup>.

A infecção genital pelo HPV na maioria dos casos é assintomática e auto resolútila num período de cerca de 1 a 2 anos<sup>4,20</sup>. Contudo, levando em consideração os cânceres relacionados a processos de infecção viral, o HPV continua sendo o principal vírus associado ao desenvolvimento de neoplasias em ambos os sexos<sup>4</sup>. O HPV está associado a mais de 600.000 diagnósticos de câncer anuais em todo o

mundo e cerca de 96% das neoplasias do colo uterino são atribuídos a infecção pelo HPV<sup>20</sup>.

### 3.2 Infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer do colo do útero

O HPV, principalmente os tipos de alto risco, tem tropismo pela junção escamocelular encontrada entre a endocérvice e a ectocérvice uterina, sendo geralmente nas células basais que a proteína L1, do capsídeo viral, se associa a receptores celulares. Essa ligação promove mudanças conformacionais no capsídeo viral que expõem a proteína L2 e culminam na entrada do vírus na célula, que alcança o núcleo celular em cerca de 24 horas<sup>22,23</sup>.

Nas células basais se inicia a primeira fase de replicação e manutenção do genoma viral, através das proteínas codificadas na região E. Dessa forma o vírus se replica em conjunto com a célula hospedeira, usando mecanismo de baixa expressão de proteínas virais para não ativar uma resposta do sistema imune<sup>22,24</sup>. É dessa maneira que o HPV consegue persistir infectando as células no epitélio uterino, contando com uma posterior diferenciação dessas células basais permitindo que o vírus se mova para outras camadas epiteliais<sup>22</sup>.

São nas células mais diferenciadas que o vírus consegue ampliar a replicação do seu DNA, e esse processo ocorre fundamentalmente no núcleo da célula do epitélio cervical. Nas lesões benignas o genoma do vírus se preserva dissociado do genoma da célula hospedeira, já nas lesões cancerígenas ocorre uma quebra do genoma viral, nas regiões *E1* e *E2*, promovendo a perda de função desses genes e consequente superexpressão dos genes *E6* e *E7*, culminando em uma integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira<sup>19,22</sup>.

A desregulação dos genes *E6* e *E7* ocorre pela perda de função da proteína codificada por *E2* que é capaz de regular a expressão desses genes. O aumento da atividade dessas oncoproteínas (*E6* e *E7*) pode resultar no processo de formação de uma lesão invasiva ao estimular o crescimento celular, inibir o processo de diferenciação e promover instabilidade cromossômica<sup>22</sup>. A superexpressão dos genes *E6* e *E7* influencia no funcionamento de genes supressores de tumor. A



proteína E6 se liga e inativa a proteína p53, que atua no controle do ciclo celular, reparo do DNA e na indução da apoptose em células defeituosas<sup>19,22,25</sup>. Já E7 resulta em proliferação celular anormal ao interferir no controle do ciclo celular promovido por proteína do Retinoblastoma (pRb), outro importante supressor de tumor. Esses processos de inativação das proteínas p53 e pRb amplificam o *pool* de replicação viral, sendo um fator facilitador para o desenvolvimento da neoplasia<sup>19</sup>.

Apesar das alterações celulares serem processos fundamentais existem outros eventos envolvidos no desenvolvimento da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e da lesão invasiva<sup>19,22</sup>. Infecção persistente, aquela que ocorre na região de tropismo, presença de HPV de alto risco, idade avançada, início da vida sexual antes dos 17 anos, múltiplos parceiros e uso prolongado de anticoncepcionais orais são fatores relacionados com a progressão da infecção pelo HPV para o câncer<sup>19,22,26</sup>. Pacientes com classificação histológica de NIC I ou citológica de lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) possuem uma taxa de 1% de progressão para o carcinoma invasivo, já as NIC II e NIC III (lesão intraepitelial de alto grau - LIEAG) possuem um risco mais elevado de 5% e 12%, respectivamente<sup>19</sup>.

### **3.3 Diagnóstico e prevenção do CCU**

As principais medidas de políticas públicas voltadas para o diagnóstico e prevenção do CCU foram desenvolvidas a partir da década de 1970 no Brasil<sup>27</sup>. O exame ginecológico, a citologia e a colposcopia são os testes importantes para rastreio. Entretanto, a análise histológica, obtida através da biópsia, é o teste padrão ouro para o diagnóstico<sup>6,7,27</sup>.

O teste de citologia cervical, popularmente conhecido como Papanicolau, possibilita o rastreamento desde as fases mais precoces da doença, sendo o exame mais indicado para mulheres de todas as idades que já tenham iniciado a vida sexual, com períodos entre as coletas variando de 1-3 anos a depender dos fatores de risco individuais de cada paciente<sup>6,7,27</sup>. Países que intensificaram seus programas de rastreio e tratamento, conseguiram alcançar uma diminuição das taxas de morbimortalidade. Entretanto, apesar da amplificação de políticas preventivas, no Brasil a maioria dos diagnósticos de câncer ainda é realizado nas fases mais

avançadas<sup>27</sup>. Uma revisão sistemática realizada por Thanasas *et al.* em 2020, com estudos de diversos países, incluindo Brasil, demonstrou uma baixa taxa de informações sobre a infecção pelo HPV e sobre medidas preventivas entre adolescentes. Além de haver uma grande subestimação dos riscos potenciais da infecção pelo vírus, demonstrando a necessidade de acesso à informação através da educação escolar e nos meios de promoção de saúde, assim como da falta de intervenções educativas nesses ambientes<sup>28</sup>.

Outra importante forma de prevenção é a implementação de vacinação profilática contra o vírus, que se baseia na estimulação da resposta humoral através do contato com partículas semelhantes ao vírus<sup>7,29,30</sup>. No Brasil, as vacinas disponíveis contêm uma modificação da proteína L1 do capsídeo viral realizada através de tecnologia recombinante. Essas vacinas são a bivalente, que protege das principais formas de alto risco, e a quadrivalente, que além de proteger das de alto risco, previne contra as formas responsáveis pela formação de verrugas genitais. A vacinação é realizada em 3 doses em um período de 3 meses<sup>29,30</sup>. Na Austrália, um dos primeiros países a implementar a utilização da vacina como medida preventiva, após 4 anos houve uma redução na taxa de 90% de verrugas genitais em pacientes menores de 21 anos e na incidência de lesões de médio e alto risco e de adenocarcinoma *in situ* em mulheres abaixo de 18 anos<sup>29</sup>.

### **3.4 A metabolômica no estudo de sistemas biológicos**

A metabolômica é um método em crescimento e maturação no campo de sistemas biológicos<sup>31</sup>. Através da análise de conjuntos de metabolitos celulares e moléculas de baixo peso molecular é possível obter o perfil fenotípico de um sistema biológico, desta forma é possível estudar a progressão de uma doença e propor novos métodos diagnósticos e prognósticos através de biomarcadores. Os conhecimentos obtidos através da metabolômica representam um possível espaço de conexão entre o genótipo e o fenótipo em doenças, como câncer. A metabolômica é usualmente empregada para se obter uma maior compreensão dos mecanismos patológicos específicos das neoplasias<sup>31,32,33</sup>.

Diversos tipos de amostras biológicas podem ser estudadas utilizando análises metabolômicas, como sangue, plasma, urina e tecidos diversos. A obtenção de perfis metabólicos de amostras biológicas tem como objetivo a identificação e quantificação de grupos de moléculas pertencentes a rotas metabólicas conhecidas e suas variações associadas a fenômenos biológicos de interesse. Abordagens metabolômicas não direcionadas realizam estudos de sistemas sem concepções *a priori*, muitas vezes revelando modificações antes impensadas para os fenômenos estudados<sup>31,34</sup>.

As principais técnicas utilizadas nos estudos metabolômicos são a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e técnicas cromatográficas acopladas à espectrometria de massa (MS)<sup>31</sup>. A primeira é capaz de analisar compostos que contêm átomos de hidrogênio e carbono em sua estrutura química, sendo uma abordagem robusta e reproduzível que não exige a destruição das amostras, sendo amplamente usada apesar de ser uma técnica pouco sensível. As cromatografias (líquidas ou a gás) acopladas à espectrometria de massa tem uma alta sensibilidade e alto alcance de detecção podendo identificar uma variedade enorme de metabólitos<sup>31,33</sup>.

Tais técnicas têm sido aplicadas em variados processos clínicos, com um crescente número de estudos sendo realizados e publicados acerca do tema, principalmente na busca por novos biomarcadores. Na oncologia estudos sobre modificações metabólicas em diferentes tipos de câncer, como o de próstata, mama, gástrico e colorretal, tem elencado oncometabólitos específicos e ampliado o conhecimento acerca das possíveis alterações características de cada processo patológico<sup>35,36</sup>. Revisão sistemática realizada por Yang *et al.* (2020), conseguiu demonstrar que existem marcadores específicos para o câncer de mama descritos na literatura e conclui que a metabolômica é uma ferramenta possível de ser aplicada no diagnóstico precoce de câncer mamário<sup>37</sup>.

Apesar da metabolômica ainda ter muito o que progredir, principalmente no que tange à associação de metabólitos a processos patológicos e descoberta de biomarcadores em humanos, esta é uma ferramenta promissora no estudo dos mecanismos específicos de cada doença<sup>34,38</sup>. Isso tem gerado subsídio para o

surgimento de diversas iniciativas que fomentam o uso da metabolômica, genômica, proteômica, entre outros na área de saúde. A integração das ciências ômicas representa o futuro dentro dos estudos de sistemas biológicos e na medicina levando ao entendimento cada vez mais profundo das doenças e de como cada indivíduo interage com as mesmas <sup>34,38</sup>.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática segundo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>39</sup>, registrada no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42020215301.

### 4.2. Fontes de busca e período do estudo

Uma pesquisa bibliográfica computadorizada foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca virtual em saúde (BVS) e as bases de dados da literatura cinza: *Google Scholar* e *Open Gray*. Como descritores, foram utilizados os termos vigentes no *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) correspondentes a “*Metabolomics*” e “*Cervical Cancer*”. Os termos foram combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR” (APÊNDICE). Também foi realizada uma pesquisa manual na lista de referências dos artigos selecionados. Todas as buscas foram realizadas no período de 28/08 a 15/10/2020. As referências foram gerenciadas e os artigos duplicados removidos.

### 4.3. Seleção dos artigos

Os artigos foram identificados a partir do título e do resumo por um revisor independente que seguiu os critérios de inclusão e exclusão. Um segundo revisor definiu quais artigos tiveram a leitura completa e todas as divergências foram resolvidas com um terceiro revisor independente. Após a leitura, os estudos foram incluídos para revisão sistemática mediante acordo dos três avaliadores.

#### **4.3.1. Critérios de inclusão**

Foram incluídos estudos observacionais, que apresentaram o uso da metabolômica, obtido através de amostras biológicas, de pacientes diagnosticados com CCU. Não houve uma limitação de tempo ou língua de publicação.

#### **4.3.2. Critérios de exclusão**

Estudos cujas intervenções envolveram análises específicas sobre terapia medicamentosa, realizados em animais, relatos de caso, cartas, resumos, anais de conferências, estudos de caso, de revisão ou de conglomerados foram excluídos.

#### **4.4. Coleta de dados**

A extração dos dados foi realizada por um autor e verificada por um segundo, quando necessário um terceiro autor foi responsável por avaliar os dados coletados. Todos os dados foram organizados em tabela no Microsoft Office Excel 2013.

##### **4.4.1. Itens descritos**

As características dos estudos extraídos foram: autor, data de publicação, origem geográfica, título, revista, tipo de estudo, financiamento, entre outras. Foram registrados dados sobre os participantes de cada trabalho, número de participantes, sexo, idade, uso de medicamentos e comorbidades. Por fim, foram coletados dados das análises metabolômicas, como o método utilizado, o objeto de análise (fluido ou tecido biológico) e os metabólitos encontrados com associação ao câncer.

#### **4.5. Risco de viés individual de cada estudo**

A análise da qualidade dos artigos foi realizada através do QUADOMICS<sup>40</sup> uma adaptação do *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment* (QUADAS)<sup>41</sup> para estudos que utilizam tecnologias ômicas. Até o momento essa ferramenta não se encontra validada no Brasil, dessa forma, foi utilizada uma versão adaptada de tradução livre realizada pelos autores desse estudo. A qualidade dos estudos foi

resumida de acordo com a quantidade de itens positivos alcançados, levando em consideração o fato de que um ponto de corte não foi previamente estabelecido pelo QUADAS ou QUADOMICS<sup>40,41</sup>.

#### **4.6. Análise de dados**

Foi realizada uma análise descritiva dos dados com enfoque no uso da metabolômica em pacientes com câncer cervical.

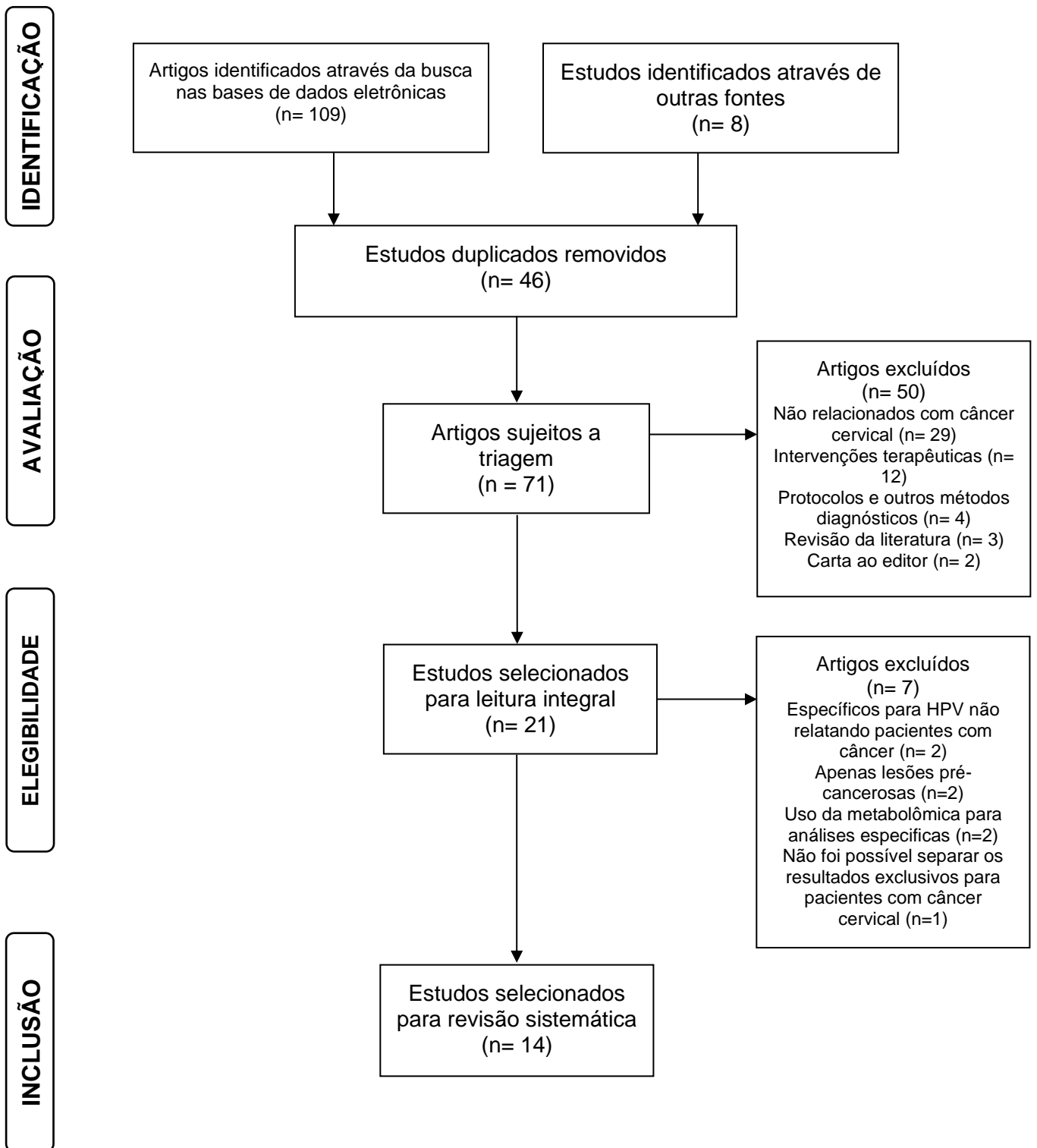
## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Identificação e seleção dos estudos**

Seguindo os parâmetros de busca indicados na metodologia, um total de 117 referências foram encontradas, 109 nas bases de dados eletrônicas somadas a oito artigos incluídos através da busca manual, no qual 21 foram selecionados para leitura completa. Destes, sete estudos foram excluídos, dois por trazerem análises apenas para HPV, sem especificar os pacientes com diagnóstico de câncer cervical, dois por tratarem apenas de lesões intraepiteliais de alto grau, dois por usarem a metabolômica para análises específicas e um foi removido pela impossibilidade de separar os resultados de pacientes com câncer cervical das análises de outras pacientes. Por fim, 14 artigos foram selecionados para revisão sistemática (Figura 1).



Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.



## 5.2. Características gerais dos estudos selecionados

Todos os estudos selecionados para revisão sistemática foram publicados na língua inglesa, no período de 2004 até 2020 (Tabela 1). Oito foram do tipo corte transversal e seis estudos prospectivos. A maioria dos artigos tiveram origem Chinesa (6) e a relação entre a origem e o número de estudos está representada na Figura 2A.

A média de idade das pacientes com CCU nos artigos investigados variou entre 40 e 50 anos. Todas as 410 pacientes com carcinoma cervical foram diagnosticadas através da associação de análises clínicas e exames histológicos e no total 427 pacientes compuseram o grupo controle. Quatro artigos realizaram teste de HPV e das 96 pacientes com câncer cervical testadas 82 (85%) eram HPV+. As mulheres com lesões intraepiteliais somaram um total de 344, 104 com LIEBG (NIC I), 231 com LIEAG (NIC II/III) e para 9 pacientes não foi descrito o grau da lesão.

As amostras biológicas utilizadas para a análise metabolômica variaram entre soro/plasma (8), tecido (3), células (1), componentes orgânicos voláteis (VOCs; 1) e lavagens cervicais (1). As plataformas analíticas utilizadas para a detecção dos metabólitos foram RMN em cinco artigos, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS) em seis estudos, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) em dois estudos e um estudo usou ablação a laser acoplada a espectrometria de massa evaporativa rápida (LA-REIMS) e por fim um estudo utilizou ambas LC-MS e GC-MS em suas análises (Figura 2B e 2C).

Dentro dos 14 estudos selecionados, 12 relataram algum tipo de apoio ou financiamento. Zhou *et al.* (2019)<sup>49</sup> e Sitter *et al.* (2004)<sup>54</sup> não relataram nenhum suporte financeiro.

**Tabela 1 – Principais características dos artigos selecionados.**

Autor, ano	Origem	N (pacientes)			Idade (anos)	Tipo de amostra	Plataforma Analítica
		CCU	NIC	Controle			
Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	China	21	20 NIC I/ III	11	Média de 45.2	Tecido	HRMAS <sup>1</sup> H NMR
Rodríguez-Esquivel <i>et al.</i> 2018 <sup>43</sup>	México	15		15	Mulheres com mais de 20 anos	Componentes orgânicos voláteis	GC/MS
Ilhan <i>et al.</i> 2019 <sup>44</sup>	EUA	10	12 LIEBG (NIC I) 27 LIEAG (NICII/III)	29	Idade média entre os grupos 38±8	Lavagens cervicais	UPLC/MS
Khan <i>et al.</i> 2019 <sup>45</sup>	Coreia	60	55 NIC I 42 NIC II/III	69	Média CCU: 50 Média controle: 48 Média NIC I: 35 Média NIC II/III: 39.5	Plasma	UPLC-QTOF/MS
Paraskevaidi <i>et al.</i> 2020 <sup>46</sup>	Inglaterra	5	30 NIC I 40 NIC II/III	49	Média CCU: 47.6 Média controle: 35.1 Média NIC I: 35 34.9 Média NIC II: 35.3 Média NIC III: 34.2	Células	LA-REIMS
Yang <i>et al.</i> 2017 <sup>47</sup>	China	66	-	69	Média CCU: 49.84 Controle: 54	Plasma	UPLC/MS
Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	China	18	9	-	Média CCU: 40 Média NIC: 33	Soro	<sup>1</sup> H NMR
Zhou <i>et al.</i> 2019 <sup>49</sup>	China	30 AT 30 PR 30 PB	-	-	Média AT 52.20 Média PR= 53.27 Média PB= 52.40	Plasma	UPLC-QTOF/MS
Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Inglaterra	23	5 NIC I 40 NIC II/III	5	Média CCU + NIC= 37 Média controle= 52	Tecido	HRMAS <sup>1</sup> H NMR
Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	China	38	2 NIC I 36 NIC II/III	38	Média CCU: 45.6±0.3 Média controle: 41.6 ± 0.3 Média NIC: 39.6 ± 0.7	Plasma	<sup>1</sup> H NMR

Continuação da Tabela 1

Tabela 1 – Principais características dos artigos selecionados.

Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	China	22	10 NIC II 16 NIC III	35	Média CCU: 52.7 Média NIC: 46.3	Plasma	HPLC-MS
Shi <i>et al.</i> 2015 <sup>53</sup>	China	5	-	6	CCU: 35-43 Controle: 25-28	Soro	GC-MS
Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Noruega	8	-	8	Média 50 anos em ambos os grupos.	Tecido	HRMAS 1H NMR
Yin <i>et al.</i> 2015 <sup>55</sup>	China	89	-	93 pacientes com miomas uterinos	Média CCU: 46.39±9.56 Média controle: 47.55 ±7.07	Plasma	UPLC-MS

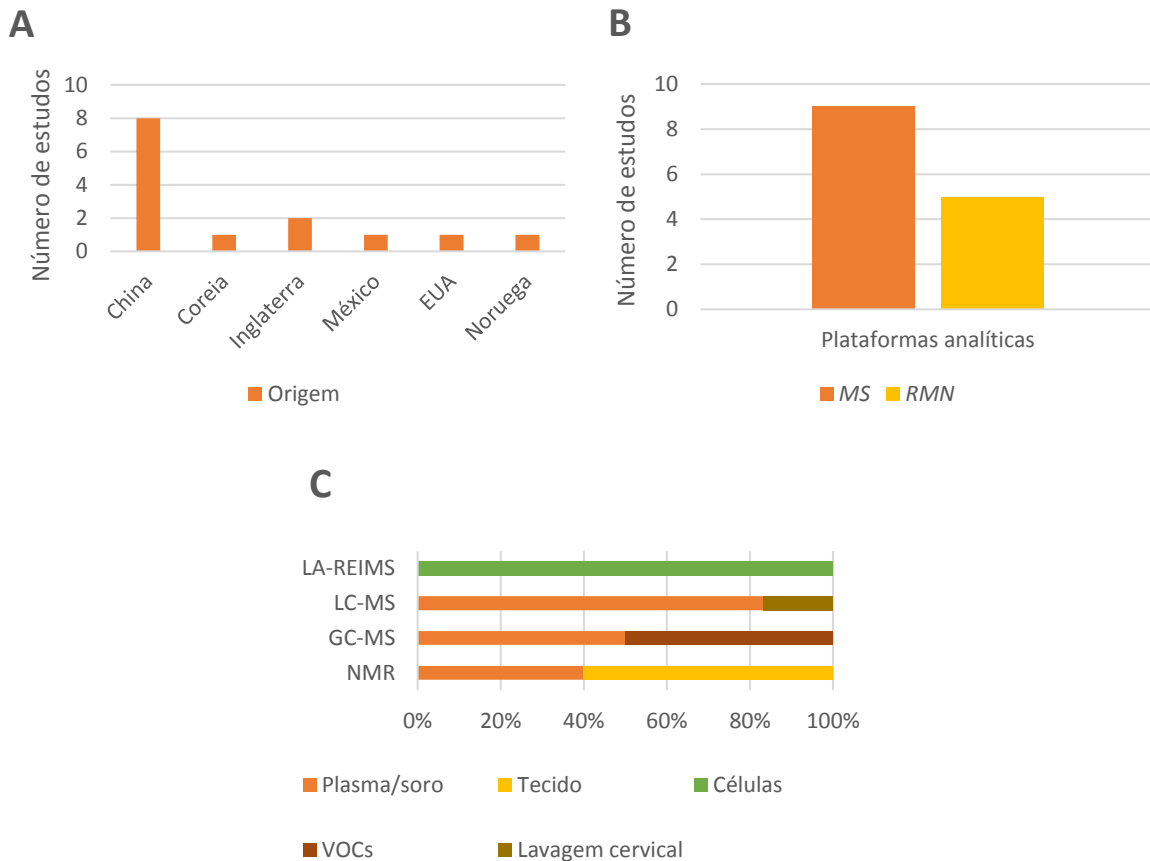
Legenda: <sup>1</sup>H NMR = Ressonância magnética nuclear de prótons. HRMAS <sup>1</sup>H NMR = Ressonância magnética nuclear giratória de ângulo mágico de alta resolução. GC-MS = Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. UPLC-MS= Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas. UPLC-QTOF/MS= Espectrometria de massa de tempo de voo de quadrupolo de cromatografia líquida de ultra alto desempenho. LA-REIMS= Ablação a laser acoplada a espectrometria de massa evaporativa rápida. MALDI-TOF/MS= Ionização e dessorção a laser assistida por matriz acoplada à espectrometria de massas.

CCU= Câncer do colo do útero. NIC = Neoplasia intraepitelial cervical. LIEBG = Lesão intraepitelial de baixo grau. LIEAG = Lesão intraepitelial de alto grau.

EUA= Estados Unidos da América.

- = não relatado.

**Figura 2** – Características gerais dos estudos selecionados. **A.** Gráfico de origem dos estudos e número de estudos. **B.** Uso de plataformas analíticas, espectrometria de massa ou ressonância magnética nuclear, nos estudos de metabolômica em pacientes com CCU. **C.** Proporção das amostras biológicas em cada plataforma analítica.



Fonte: Produção do próprio autor com os dados obtidos dos estudos selecionados.

Legenda: EUA= Estados Unidos da América. MS= Espectrometria de massas. RMN= Ressonância magnética nuclear. LA-REIMS= Ablação a laser acoplada a espectrometria de massa evaporativa rápida. LC-MS= Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas. GC-MS= Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. VOCs= Compostos orgânicos voláteis.

### 5.3. Avaliação da qualidade dos artigos através do QUADOMICS

A avaliação do viés individual de cada estudo foi realizada através do QUADOMICS, uma adaptação do QUADAS para análise metodológica particularizada de estudos que empregam as ciências ômicas<sup>40,41</sup>. O QUADOMICS é uma ferramenta sem validação para o português até o momento da redação deste trabalho. Dessa forma, a descrição dos itens na língua original e a tradução para o português, realizada pelos autores deste estudo, está demonstrada no Quadro 1.

Dois dos 16 itens (itens 2 e 14) não foram aplicados, seguindo as recomendações do próprio checklist, já que todos os artigos avaliados são estudos preliminares (fase 1) e esses itens avaliam estudos de fase 4. O item 4 foi analisado como 4.1 e 4.2, totalizando 15 itens passíveis de avaliação. Cinco artigos atingiram 80% ou mais dos itens avaliados (12/15). Dentre esses, Paraskevaidi *et al.* (2020)<sup>46</sup> e Ying *et al.* (2015)<sup>55</sup> obtiveram a maior pontuação, alcançando critérios estipulados para 13 itens, cerca de 87%, do total. Os estudos realizados por Abdula *et al.* em 2020<sup>42</sup> e Ye *et al.* em 2015<sup>48</sup>, foram os que alcançaram um menor número de critérios na avaliação, representando cerca de 33% e 47% do total avaliado respectivamente.

**Quadro 1 – Avaliação QUADOMICS dos estudos incluídos na revisão sistemática.**

ITEM	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Rodrigues-Esquivel <i>et al.</i> 2018 <sup>43</sup>	Ilhan <i>et al.</i> 2019 <sup>44</sup>	Khan <i>et al.</i> 2019 <sup>45</sup>	Paraskevaidi <i>et al.</i> 2020 <sup>46</sup>	Yang <i>et al.</i> 2017 <sup>47</sup>	Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	Zhou <i>et al.</i> 2019 <sup>49</sup>	Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Shi <i>et al.</i> 2015 <sup>53</sup>	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Yin <i>et al.</i> 2015 <sup>55</sup>
1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4.1	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	N	N	S
4.2	N	S	S	S	S	S	N	S	N	N	S	N	S	S
5	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S
6	?	?	?	?	S	S	S	S	S	S	S	?	S	S
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9	?	S	S	?	S	S	?	S	S	S	S	S	S	S
10	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S
11	N	S	N	S	S	N	N	N	S	N	N	N	S	S
12	?	S	N	?	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
13	S	S	S	S	?	S	S	S	?	S	S	S	S	S
14	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
15	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
16	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N	S
<b>TOTAL</b>	5	12	10	10	13	12	7	12	8	10	11	8	10	13

Legenda: S = critérios alcançados, N = critérios não alcançados, ? = Pouco claro, N/A = não aplicável.

Tradução livre pelos autores do estudo:

- Os critérios de seleção foram claramente descritos?
- O espectro de pacientes foi representativo dos pacientes que receberão o teste na prática?
- O tipo de amostra foi totalmente descrito?
- Os procedimentos e o momento da coleta da amostra biológica com relação aos fatores clínicos foram descritos com detalhes suficientes?
- Fatores clínicos e fisiológicos

- Were selection criteria clearly described?
- Was the spectrum of patients representative of patients who will receive the test in practice?
- Was the type of sample fully described?
- Were the procedures and timing of biological sample collection with respect to clinical factors described with enough detail?
- Clinical and physiological factors
- Diagnostic and treatment procedures

#### 4.2 Procedimentos de diagnóstico e tratamento

5. Os procedimentos de manuseio e pré-analíticos foram relatados em detalhes suficientes e semelhantes para toda a amostra? E, se diferenças nos procedimentos foram relatadas, foi seu efeito nos resultados avaliados?
6. O período de tempo entre o padrão de referência e o teste em avaliação é curto o suficiente para garantir razoavelmente que a condição-alvo não mudou entre os dois testes?
7. É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição-alvo?
8. A amostra inteira ou uma seleção aleatória da amostra recebeu verificação usando um padrão de referência de diagnóstico?
9. Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência independentemente do resultado do teste em avaliação?
10. A execução do teste em avaliação foi descrita em detalhes suficientes para permitir a replicação do teste?
11. A execução do padrão de referência foi descrita em detalhes suficientes para permitir sua replicação?
12. Os resultados do teste em avaliação foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?
13. Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste em avaliação?
14. Quando os resultados do teste foram interpretados, estavam disponíveis os mesmos dados clínicos que estariam disponíveis quando o teste fosse usado na prática?
15. Foram relatados resultados de teste interpretáveis / intermediários?
16. É provável que a presença de sobreajuste tenha sido evitada;

5. Were handling and pre-analytical procedures reported in sufficient detail and similar for the whole sample? And, if differences in procedures were reported, was their effect on the results assessed?
6. Is the time period between the reference standard and the index test short enough to reasonably guarantee that the target condition did not change between the two tests?
7. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?
8. Did the whole sample or a random selection of the sample receive verification using a reference standard of diagnosis?
9. Did patients receive the same reference standard regardless of the result of the index test?
10. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?
11. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?
12. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?
13. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?
14. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?
15. Were interpretable / intermediate test results reported?
16. Is it likely that the presence of over-fitting was avoided;

#### 5.4. Metabólitos relacionados com câncer cervical

No total 68 metabólitos foram mencionados como relevantes no contexto do câncer cervical (Tabela 2). Desses, 23 foram mencionados por dois ou mais estudos. A alanina foi citada como relevante em cinco artigos e a  $\beta$ -glicose, creatina e lactato em 4 artigos, sendo esses os metabólitos com maior frequência geral dentre os elencados (Quadro 2).

Entre os três artigos que realizaram análises em amostras de tecido, os metabólitos que foram elencados em pelo menos dois estudos foram: alanina, creatina, lactato, colina e  $\beta$ -glicose. A alanina e a creatina apresentaram níveis aumentados no tecido das pacientes com CCU em dois dos três artigos em que foram mencionadas. O lactato foi descrito como elevado em apenas um dos dois artigos, a colina como

reduzida em ambos os estudos e a  $\beta$ -glicose diminuída nos 2 estudos que mencionaram esse metabólito (Quadro 2).

Nos oito estudos que utilizaram plasma/soro como amostra biológica 15 metabólitos em comum foram encontrados. Aqueles que estavam diminuídos nas pacientes com CCU foram: valina, glutamina, tirosina, histidina, isoleucina e leucina. Apenas as lisofosfatidilcolinas (lysoPC) foram descritas como aumentadas nos dois artigos que mencionam sua presença. Já  $\beta$ -glicose, alanina, lactato, aspartato, glutamato, formato e treonina não obtiveram consenso no tipo de perturbação apresentada nos estudos. A fosfatidilcolina estava diminuída nos três estudos que descreveram sua presença, entretanto Zhou et al. em 2019<sup>49</sup> relataram que essa redução ocorreu entre pacientes de prognóstico ruim, já pacientes com bom prognóstico tiveram um aumento desse metabólito em suas amostras (Quadro 2).

Oito dos artigos revisados realizaram análises estatísticas em torno da acurácia da metabolômica no diagnóstico do CCU, apresentando valor de sensibilidade, especificidade e/ou área abaixo da curva (AUC) (Tabela 2). Paraskevaïdi et al. (2020)<sup>46</sup> apesar de não destacar nenhum metabólito específico descreveram que o LA-REIMS de amostras de células foi capaz de classificar 41 de 45 pacientes com lesões de alto grau e CCU, apresentando sensibilidade de 91%, especificidade de 73% e AUC de 86%.

Apenas Zhou *et al.* (2019)<sup>49</sup>, utilizaram a metabolômica como análise de prognóstico no câncer cervical. Seu estudo, com amostra de plasma sanguíneo, demonstrou que a fosfatidilcolina [PC (15: 0/16: 0)], fosfatidilglicerol [PG (12: 0/13: 0)], lactosilceramida [LacCer (d18: 1/16: 0)], D-Maltose e o ácido ftálico ao serem analisados em conjunto podem funcionar como potenciais biomarcadores no monitoramento do prognóstico dos pacientes com CCU (Tabela 2).

Em relação às diferenças entre metabólitos encontradas entre as lesões pré-invasivas e o câncer cervical oito estudos também analisaram pacientes com lesão intraepitelial cervical. Abdula *et al.* (2019)<sup>42</sup> descreveram que os níveis de  $\alpha$ -glicose e  $\beta$ -glicose estavam reduzidos no tecido das pacientes com NIC quando comparadas com as pacientes com CCU (Tabela 2). Ilhan *et al.* em 2019<sup>44</sup> encontraram 71 metabólitos e



AUC >0.80 na distinção de pacientes com câncer cervical e lesões de alto grau. Ye *et al.* (2015)<sup>48</sup> relataram um aumento de alanina ( $p=0.024$ ) e redução nos níveis de glutamina ( $p=0.030$ ), carnitina ( $p=0.015$ ), inositol ( $p=0.028$ ),  $\beta$ -glicose ( $p=0.039$ ) e formato ( $p=0.012$ ) em amostras de lavagem cervical de pacientes com câncer cervical em comparação com NIC. Hasim *et al.* em 2012<sup>51</sup> descreveram que alterações no plasma dos níveis de acetato, acetona, formato, glicoproteína,  $\alpha$ -glicose e  $\beta$ -glicose podem formar um perfil único capaz de diferenciar o CCU de NIC.

**Tabela 2 – Principais resultados dos artigos selecionados.**

Referência	Metabolitos alterados no CCU	Valor de p	Sensibilidade	Especificidade	AUC	Conclusão
Tipo de amostra: plasma/soro.						
Khan <i>et al.</i> 2019 <sup>45</sup>	CCU x Controle e CCU x NIC: AMP, aspartato, glutamato, hipoxantina, lactato, prolina, piroglutamato.	<0.001	-	-	CCU x Controle : 0.83* CCU X NIC: 0.78*	Os resultados indicam que um elevado nível de metabolitos apresenta um maior risco de desenvolvimento de displasia cervical (OR 2.94-4.48).
Yang <i>et al.</i> 2017 <sup>47</sup>	CCU x Controle: Bilirrubina, lysoPC (17: 0), n-oleoil treonina, ácido 12-hidroxidodecanóico e ácido tetracosahexaenóico.	<0.05	0.98	0.99	0.99*	A combinação de cinco biomarcadores, que tiveram um excelente desempenho em distinguir CCU e controle, estabelecendo um método promissor para o diagnóstico e rastreamento do câncer cervical.
Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	CCU x NIC: Alanina, glutamina, carnitina, inositol, β-glicose e formato.	<0.05	-	-	-	Seis metabólitos tiveram diferenças significativas entre CCU e suas doenças pré-cancerosas, podendo ser identificados como potenciais biomarcadores e usados para discriminar CCU.
Zhou <i>et al.</i> 2019 <sup>49</sup>	Fosfatidilcolina [PC (15: 0/16: 0)], fosfatidilglicerol [PG (12: 0/13: 0), lactosilceramida, D-Maltose e ácido ftálico.	-	AT x PR: 0.94 AT x PB:0.92 PB x PR: 0.86	AT x PR: 0.87 AT x PB:0.89 PB x PR: 0.80	AT x PR: 0.97* AT x PB:0.97* PB vs PR: 0.91*	Esses cinco metabólitos com uma área abaixo da curva individual acima de 0.75, e em conjunto >0.90, foram identificados como biomarcadores potenciais para monitorar o prognóstico dos pacientes com CCU.

Continuação da Tabela 2  
Tabela 2 – Principais resultados dos artigos selecionados.

Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	<p>CCU x controle: Acetato, formato, creatina, lactato, isoleucina, leucina, valina, alanina, glutamina, histidina e tirosina.</p> <p>CCU X NIC: Acetato, acetona, formato, glicoproteína, <math>\alpha</math>-glicose e <math>\beta</math>-glicose.</p>	<0.05	>0.90	>0.95	-	Diferenças nas assinaturas metabólicas que são capazes de distinguir entre CCU, NIC e controles saudáveis. A maioria das alterações pode refletir um metabolismo energético alterado ou metabolismo desregulado de metabólitos correspondentes para compensar a energia consumo do câncer.
Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	<p>CCU x Controle e CCU X NIC: Arginina, treonina, aspartato, glutamato, asparagina, serina, glicina, histidina, taurina, tirosina, valina, metionina, lisina, isoleucina, leucina e fenilalanina.</p>	<0.04				Os níveis plasmáticos de todos os aminoácidos estavam reduzidos no CCU. Os níveis de arginina e treonina estavam aumentados na NIC. Os perfis de aminoácidos livres de plasma podem ter o potencial pode ser usado para determinar diagnósticos de câncer e melhorar a compreensão de seus mecanismos.
Shi <i>et al.</i> 2015 <sup>53</sup>	<p>CCU x Controle: Ácido etanodioico, fosfato, ácido gulônico, ácido etoxipropiônico, ácido pirúvico, l-valina, ácido propanóico, ácido 2-cetoisocapróico, álcool isotridecílico, adenosina, l-rolina, ácido dimetilpirúvico e tridecanol.</p>	<0.05	-	-	-	GC-MS provou ser uma plataforma analítica viável e complementar para metabolismo sérico perfil em termos de sua alta sensibilidade e reprodutibilidade. Além disso, os resultados sugeriram que a metabolômica é capaz de representar as diferenças entre pacientes com câncer cervical e controles normais.
Yin <i>et al.</i> 2015 <sup>55</sup>	<p>CCU x Controle: Fosfatidilcolina (18: 2 / 20: 5), lysoPC (10: 0), lysoPC (18: 0) e fosfatidilcolina (18: 1 / 15: 0)</p>	-	0.93	0.91	0.972*	O estudo identificou com sucesso quatro biomarcadores candidatos para fins diagnósticos, que quando combinados têm alta sensibilidade, especificidade e AUC.

Continuação da Tabela 2  
Tabela 2 – Principais resultados dos artigos selecionados.

Tipo de amostra: tecido.						
Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	CCU x Controle: LDL, lactato, alanina, $\alpha$ -glicose, $\beta$ -glicose, tirosina e fenilalanina  CCU x NIC + controle: Creatina, acetato, cilo-inositol, isoleucina e metilprolina.	-	-	-	-	Redução nos níveis de $\alpha$ e $\beta$ -glicose, aumento de lactato e LDL e alteração na expressão de múltiplos aminoácidos.
Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	CCU x Controle: Fosfoetanolamina, fosfato, alanina, creatina CCU x NIC: Fosfatidilcolina e colina.	<0.01				Fosfoetanolamina e fosfato estavam aumentados e alanina e creatina reduzidos nos pacientes com CCU em comparação com controle.
Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	CCU x Controle: Lactato, grupos metil e metileno de lipídios, compostos contendo colina, creatina, taurina, alanina e $\beta$ -glicose.	-	-	-	-	Estudos de com amostras maiores são necessárias em a fim de avaliar o valor clínico deste método no CCU.
Tipo de amostra: componentes orgânicos voláteis						
Rodríguez-Esquivel <i>et al.</i> 2018 <sup>43</sup>	CCU x Controle: Octano, 2,2,6-trimetil- 992 (Alcano), decano, 2,6,10-trimetil- 1320 (Alcano), octano, 2,2,6- trimetil 1029 (Alcano), undecano, 2,2-dimetil- 1828 (Alcano), 2- metilpentil 917 (Ester) e hexano, 2,2,4-trimetil- (Alcano).	<0.05	0.93	0.93	0.86*	Existem VOCs específicos que podem funcionar como potenciais biomarcadores e essa pode ser uma ferramenta complementar para o diagnóstico da doença.

Continuação da Tabela 2  
Tabela 2 – Principais resultados dos artigos selecionados.

Tipo de amostra: lavagens cervicais.						
Ilhan <i>et al.</i> 2019 <sup>44</sup>	CCU x Controle: 3-hidroxi-butirato, eicosenoato e oleato/vacenoato	-	-	-	>0.90**	A displasia cervical levou a depleção de metabólitos. Esses metabólitos de aminoácidos e nucleotídeos foram capazes de distinguir os grupos estudados.
Tipo de amostra: células.						
Paraskevaidi <i>et al.</i> 2020 <sup>46</sup>	-	-	0.91	0.73	0.867 (95% CI 0.746- 0.947)	O LA-REIMS foi capaz de classificar 41 de 45 pacientes com lesões de alto grau e CCU e 40 de 55 indivíduos saudáveis.

Legenda: AUC= Área abaixo da curva. OR= Odds ratio.

CCU= Câncer do colo do útero. NIC = Neoplasia intraepitelial cervical.

AT= antes do tratamento / PB= prognóstico bom / PR= prognóstico ruim.

LDL= Lipoproteínas de baixa densidade. LysoPC = lisofosfatidilcolina.

LA-REIMS= Ablação a laser acoplada a espectrometria de massa evaporativa rápida.

VOCs= Compostos orgânicos voláteis.

- = não relatado.

\*= Resultados de AUC obtidos pela combinação dos metabólitos alterados, os valores para cada metabólito específico podem ser encontrados no artigo de origem.

\*\*= O valor de AUC foi >0.90 para cada um dos metabólitos individualmente, o estudo não apresentou uma análise da combinada.

**Quadro 2 – Metabólitos encontrados em comum nos estudos.**

Metabólitos	Estudos onde aparecem	Tipo de amostra	Perturbação	Análise estatística
Alanina	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Aumento	-
	Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Tecido	Diminuição	P=0.01
	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Tecido	Aumento	-
	Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P=0.024
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
Creatina	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Tecido	Diminuição	P= 0.008
	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Tecido	Aumento	-
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P>0.05
Lactato	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Aumento	-
	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Tecido	-	-
	Khan <i>et al.</i> 2019 <sup>45</sup>	Plasma/Soro	Aumento	AUC= 0.74 P<0.001
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
β-glicose	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.039
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P>0.05
Valina	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.000
	Shi <i>et al.</i> 2015 <sup>53</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.001
Tirosina	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.027
Isoleucina	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.004
Fosfatidilcolina	Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Tecido	Aumento	P>0.05
	Zhou <i>et al.</i> 2019 <sup>49</sup>	Plasma/Soro	Aumento no grupo PB e diminuição no grupo PR	P=0.00 ATxPR: AUC:0.78 ATxPB: AUC:0.78 PB x PR: AUC:0.90
	Yin <i>et al.</i> 2015 <sup>55</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	AUC>0.79
Acetato	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P<0.05
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P<0.05
α-glicose	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	-
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P>0.05
Aspartato	Khan <i>et al.</i> 2019 <sup>45</sup>	Plasma/Soro	Aumento	AUC= 0.76 P<0.001
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.000
Glutamato	Khan <i>et al.</i> 2019 <sup>45</sup>	Plasma/Soro	Aumento	AUC= 0.81 P<0.001
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.007
Lyso PC	Yang <i>et al.</i> 2017 <sup>47</sup>	Plasma/Soro	Aumento	AUC: 0.94 SE:0.94 EP: 0.86
	Yin <i>et al.</i> 2015 <sup>55</sup>	Plasma/Soro	Aumento	AUC>80
Treonina	Yang <i>et al.</i> 2017 <sup>47</sup>	Plasma/Soro	Aumento	AUC: 0.85 SE:0.83 EP: 0.79
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.007

Continuação do Quadro 2

**Quadro 2 – Metabólitos encontrados em comum nos estudos.**

Glutamina	Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.030
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
Formato	Ye <i>et al.</i> 2015 <sup>48</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.012
	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P<0.05
Colina	Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Tecido	Aumento	P>0.05
	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Tecido	Aumento	-
Fenillanina	Abdula <i>et al.</i> 2020 <sup>42</sup>	Tecido	Diminuição	
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.002
Histidina	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.000
Fosfato	Silva <i>et al.</i> 2008 <sup>50</sup>	Tecido	Aumento	P=0.004
	Shi <i>et al.</i> 2015 <sup>53</sup>	Plasma/Soro	Aumento	P=0.02
Taurina	Sitter <i>et al.</i> 2004 <sup>54</sup>	Tecido	Aumento	-
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.047
Leucina	Hasim <i>et al.</i> 2012 <sup>51</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P<0.05
	Hasim <i>et al.</i> 2013 <sup>52</sup>	Plasma/Soro	Diminuição	P=0.003

Legenda: AT= antes do tratamento / PB= prognóstico bom / PR= prognóstico ruim.

AUC= Área abaixo da curva / SE= sensibilidade / EP= especificidade.

LysoPC = lisofosfatidilcolina.

- = não relatado.

## 6. DISCUSSÃO:

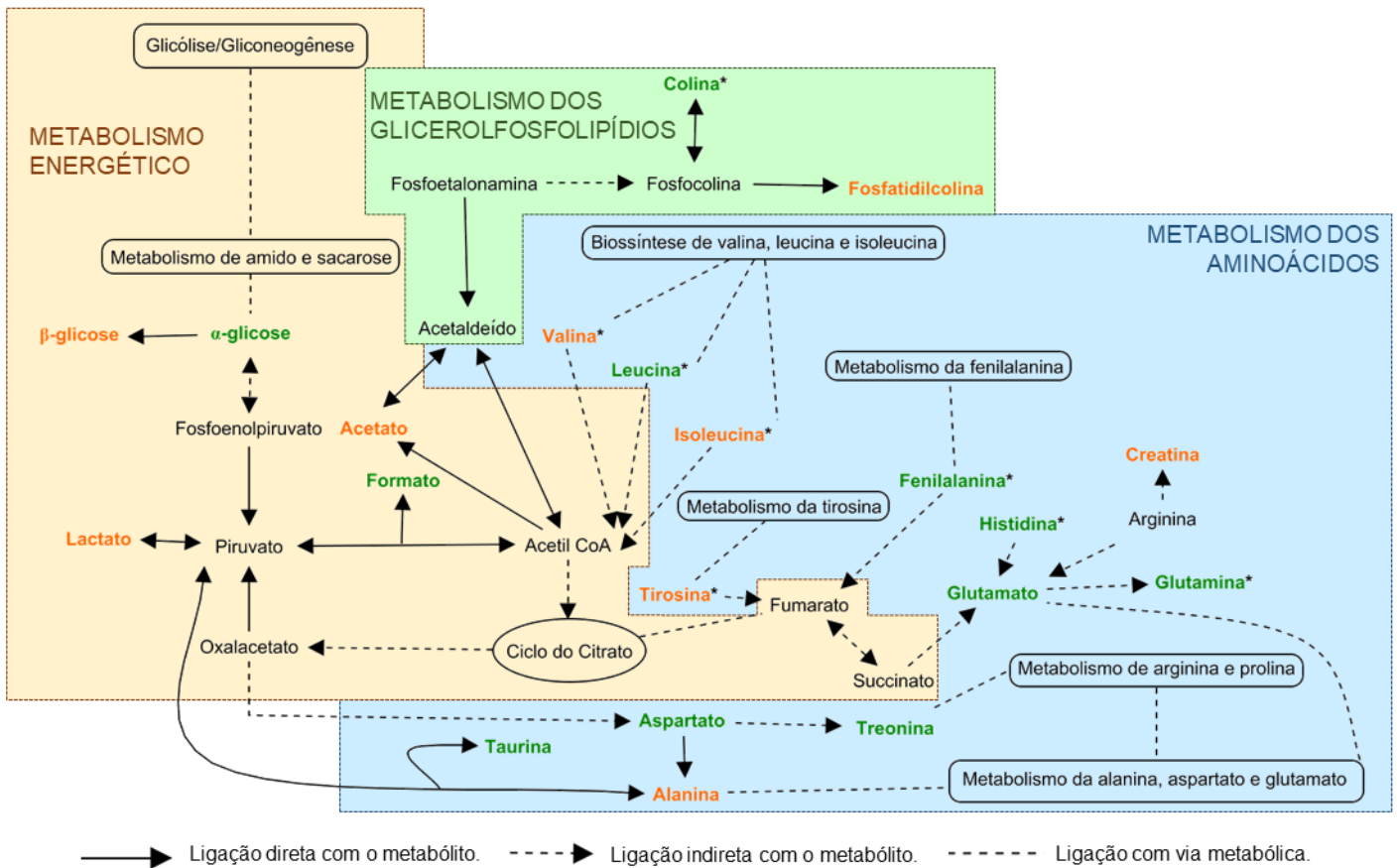
A idade das pacientes, com câncer cervical, incluídas nos estudos elencados por essa revisão sistemática, variou entre 40 e 50 anos (Tabela 1). Tal dado é compatível com estudos da American Cancer Society que relata a média de idade ao diagnóstico de 50 anos<sup>56</sup>. Além disso, a maioria dos estudos utilizou a espectrometria de massas (MS) como base para a análise metabolômica (Figura 2B), o mesmo foi observado por Ahmed-Salim *et al.* (2020)<sup>57</sup> e Raffone *et al.* (2020)<sup>58</sup> em suas revisões sistemáticas sobre o uso da metabolômica no estudo de outros tipos de câncer. A MS é um método com alta sensibilidade e seletividade, que favorece análises rápidas, dessa forma, usualmente é o mais utilizado<sup>59</sup>.

Os principais metabólitos descritos como relevantes pelos artigos estudados nessa revisão são os aminoácidos e componentes relacionados com o metabolismo de carboidratos (Tabela 2). Dos 23 compostos encontrados em comum 13 são aminoácidos, que em sua maioria foram descritos como reduzidos nas amostras de pacientes com CCU, ainda que não exista consenso entre todos os estudos (Quadro 2). Corroborando com os resultados descritos, Ahmed-Salim *et al.*, em revisão sistemática publicada em 2020<sup>57</sup>, descreveram um decréscimo nos níveis de aminoácidos em pacientes com câncer de ovário. Outrossim, uma metanálise realizada por Goveia *et al.* (2016)<sup>60</sup>, sobre perfil metabólico no câncer, também relatou a diminuição desses compostos no sangue.

A diminuição nos níveis de aminoácidos em amostras de pacientes com CCU pode estar relacionada a uma demanda crescente destes metabólitos por parte das células cancerosas, que necessitam destes para sobrevivência e crescimento<sup>61</sup>. Esses compostos se conectam com diversas vias metabólicas, participando de processos anabólicos e energéticos ao fornecerem matéria prima como carbono e nitrogênio, além de terem um papel importante em vias de sinalização celular<sup>61,62</sup>. A figura 3 ilustra as vias em que os principais metabólitos descritos nessa revisão sistemática estão envolvidos, demonstrando essa ligação dos aminoácidos em vias energéticas.



**Figura 3 – Conexão entre as vias metabólicas dos compostos mais citados entre os estudos selecionados.**



Fonte: Produção do próprio autor.

Legenda: Metabólitos em laranja foram citados como relevante por três ou mais artigos, os metabólitos de verde foram citados por pelo menos dois estudos. Metabólitos com (\*) tiveram uma perturbação consistente em todos os artigos em que foram mencionados.

A glutamina, descrita como diminuída no sangue das pacientes com CCU pelos estudos elencados nessa revisão, é um dos principais substratos envolvidos no processo de obtenção energética. Esse aminoácido participa da produção de bases nitrogenadas, nucleotídeos, lipídeos e de importantes metabólitos como piruvato, lactato, aspartato, alanina e citrato<sup>62,63</sup>. Dessa forma, a diminuição desse componente no plasma pode estar diretamente relacionada à ativação de oncogenes e a inativação de supressores de tumor, como a proteína Rb, que induzem a utilização da glutamina e outros componentes importantes para a proliferação celular desregulada das células neoplásicas<sup>63</sup>.

Os metabólitos com maior destaque dentro do metabolismo de carboidratos foram a  $\beta$ -glicose,  $\alpha$ -glicose e o lactato. A  $\beta$ -glicose foi descrita como diminuída na maioria dos artigos que a reportaram, já para  $\alpha$ -glicose não houve consenso. O lactato foi relatado como aumentado em dois dos três estudos (Quadro 2). Torkoglu *et al.* (2016)<sup>64</sup> também encontraram resultados contraditórios, entre os componentes envolvidos no metabolismo de carboidratos, nos estudos selecionados para revisão sistemática sobre biomarcadores no câncer de ovário. Já Yusof *et al.* (2018)<sup>65</sup>, descreveram redução de glicose e aumento do lactato em revisão sistemática focada no uso da metabolômica no câncer colorretal. Dessa maneira, pode ser percebido a existência de modificações no metabolismo energético em pacientes com câncer. Entretanto os resultados obtidos somados à literatura disponível apontam para uma falta de consistência em relação ao padrão de perturbação observada.

A depleção da glicose e o acréscimo de lactato podem estar associados a hipótese em torno do efeito Warburg, que corresponde a um processo de glicólise aeróbica onde há a conversão de glicose em ácido láctico mesmo na presença de oxigênio<sup>66</sup>. À medida que o tumor expande e a necessidade de oxigênio aumenta, o uso da glicólise se torna uma opção vantajosa, diante da possibilidade de hipóxia<sup>67</sup>. Além disso, acredita-se que esse processo cria um estado catabólico favorável para células tumorais durante crescimento rápido e quanto mais indiferenciada a célula cancerosa maior a produção de lactato resultante desse processo<sup>66,68</sup>. Esse mecanismo envolve uma intrincada via de sinalização celular com a atuação de diversas enzimas que promovem alterações metabólicas, estando envolvidas na proliferação celular e progressão maligna do câncer<sup>66,69</sup>. Dessa forma, neoplasias em diferentes estágios podem apresentar níveis de metabólitos energéticos diversificados, o que pode possivelmente explicar os achados contraditórios entre os estudos elencados.

Outros metabólitos como fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina e colina foram descritos como tendo níveis aumentados nos estudos (Quadro 2). Wang *et al.* (2010)<sup>70</sup> descreveram um acréscimo similar dos níveis de colina em revisão sistemática com enfoque no câncer colorretal. A colina é um nutriente essencial para síntese da membrana plasmática, através da ação da colina quinase (CHK) a colina é fosforilada em fosfocolina, um precursor da fosfatidilcolina (Figura 3). Esses compostos derivados da colina contribuem para processos de proliferação celular e apoptose, dessa forma,

alterações no metabolismo desses componentes podem definir os processos de crescimento celular e sobrevivência tumoral<sup>71,72</sup>. Ademais, nos últimos anos tem se estudado o papel da própria CHK na evolução de alguns tipos de câncer, como de mama, colorretal e de ovário<sup>73</sup>.

A capacidade diagnóstica da metabolômica foi testada por oito estudos, os resultados de sensibilidade foram >90%, de especificidade variaram de 73%-99% e de AUC de 0.78-0.99 para conjuntos de metabolitos nas plataformas analíticas apresentadas. Tais resultados demonstram que a metabolômica pode ser um método acurado para o diagnóstico de câncer cervical, sendo capaz de distinguir pacientes doentes de indivíduos saudáveis. Ilhan *et al.* (2019)<sup>44</sup>, Khan *et al.* (2019)<sup>45</sup> e Hasim *et al.* (2012)<sup>51</sup> também ressaltaram a capacidade da metabolômica de diferenciar pacientes com câncer daquelas com NIC (Tabela 2). De maneira análoga, outras revisões sistemáticas apontaram a metabolômica como um possível método de diagnóstico de câncer de mama<sup>37</sup>, ovário<sup>57,64</sup>, colorretal<sup>70</sup> e endométrio<sup>58,74</sup>, ao analisarem conjuntos de metabolitos específicos. Um novo campo de estudo avaliando a capacidade da metabolômica de identificar tipos de câncer específicos, considerando diferenças entre metabolitos, seria de extrema utilidade para a prática clínica. Entretanto, ainda não existem ferramentas e pesquisas capazes de estabelecer essa distinção entre diferentes neoplasias malignas<sup>14</sup>.

A análise realizada através do QUADOMICS evidenciou a falta de descrição detalhada sobre a seleção dos pacientes e sobre a execução do teste diagnóstico padrão para o CCU. Da mesma forma, a maioria dos estudos não aplicaram a metabolômica sem cegamento acerca do diagnóstico ou não deixaram claro essa informação, abrindo margem para vieses. A heterogeneidade dos resultados obtidos através do QUADOMICS foi uma limitação importante, ainda que a maioria dos artigos (71,4%) tenham alcançado pelo menos 10 dos 15 itens analisados, outros tiveram poucos itens positivos pela falta de rigor metodológico e/ou descritivo na metodologia. Ademais, as diferentes amostras biológicas utilizadas, assim como a falta de estadiamento do câncer foram outros pontos limitantes dentro de nossas análises.

## 7. CONCLUSÃO

As abordagens metabolômicas no estudo do CCU, utilizadas pelos estudos selecionados por essa revisão, apontam para um desenho em que o sangue foi o principal tipo de amostra biológica utilizada e a espectrometria de massa a plataforma analítica elencada pela maioria dos trabalhos. A média de idade das pacientes com câncer cervical variou entre 40-50 anos e a maioria dos estudos adicionaram um grupo comparativo de pacientes com lesão intraepitelial cervical para realização de suas análises. Ademais, podemos concluir que a qualidade metodológica dos artigos foi heterogênea, com uma variação de 8 critérios entre os estudos de maior e menor pontuação.

Os principais metabolitos, encontrados na presente revisão, associados ao câncer cervical foram a alanina, creatina, valina, tirosina, isoleucina, fosfatidilcolina, acetato, lactato e  $\beta$ -glicose. Sugerindo um perfil metabolômico associado as alterações vias energéticas e suas conexões com a depleção de aminoácidos, assim como com a modificação no metabolismo dos glicerolfosfolipídios. Além disso, os resultados descritos apontam para a eficácia da metabolômica no diagnóstico do câncer cervical e na diferenciação de pacientes com lesões intraepiteliais. Dessa forma, ampliar os estudos acerca dessas modificações metabólicas pode ser um caminho para fortalecer os dados já descritos e consolidar um grupo de biomarcadores específicos em pacientes com câncer cervical.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan. (World) in 2018, all cancers, females, all ages. World Heal Organ [internet] 2018 [acesso em: 02 set. 2020]. Disponível em: <https://cutt.ly/ihjmtKW>.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. [Internet]. 2020. [acesso em: 02 set. 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Atlas da Mortalidade. [Internet]. 2020 [acesso em: 02 set. 2020]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
4. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2018 [acesso em: 19 set. 2020]; 47:14–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>.
5. Petry KU. HPV and cervical cancer. Scand J Clin Lab Invest Suppl.[Internet].2014 [acesso em: 02 set. 2020]; 244:59-62. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936683>.
6. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: Screening, diagnosis and staging. J BUON. [Internet].2016 [acesso em: 02 set. 2020]; 21(2):320–5. Disponível em: <https://www.jbuon.com/archive/21-2-320.pdf>.
7. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. J Surg Oncol. [Internet]. 2017 [acesso em: 02 set. 2020]; 115(5):615–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jso.24544>.
8. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: From pathogenesis to therapy. Tumor Biol. [Internet]. 2014 [acesso em: 02 set. 2020]; 35(6):5083–93. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1737-z>.
9. Ministério Da Saúde. Saúde amplia vacinação contra HPV para mulheres imunossuprimidas com até 45 anos. [Internet]. 2021 [Acesso em 12 abril 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-amplia-vacinacao-contra-hpv-para-mulheres-imunossuprimidas-com-ate-45-anos>.
10. Ministério Da Saúde. Informe Técnico Sobre a Vacina Papilomavírus Humano (Hpv) na Atenção Básica. Ministério Da Saúde. [Internet]. 2014 [acesso em: 02 set. 2020]; 1–36. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-T-->

cnico-Introdu----o-vacina-HPV-18-2-2014.pdf.

11. Li B, He X, Jia W, Li H. Novel Applications of Metabolomics in Personalized Medicine: A Mini-Review. *Molecules*. [Internet]. 2017 [acesso em: 02 set. 2020]; 22(7):1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules22071173>.
12. Mitropoulos K, Katsila T, Patrinos GP, Pampalakis G. Multi-Omics for Biomarker Discovery and Target Validation in Biofluids for Amyotrophic Lateral Sclerosis Diagnosis. *OMICS*. [Internet]. 2018 [acesso em: 02 set. 2020] . Jan;22(1):52-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0183>.
13. Bravatà V, Cammarata FP, Forte GI, Minafra L. "Omics" of HER2-positive breast cancer. *OMICS*. [Internet]. 2013 [acesso em: 02 set. 2020]; Mar;17(3):119-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/omi.2012.0099>.
14. Kumar A, Misra BB. Challenges and Opportunities in Cancer Metabolomics. *Proteomics*. [Internet]. 2019 [acesso em: 02 set. 2020]; 19(21–22). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pmic.201900042>.
15. Sethi S, Hayashi MAF, Barbosa BS, Pontes JGM, Tasic L, Brietzke E. Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications. [Internet]. 2017 [acesso em: 02 set. 2020]; 965. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-47656-8>.
16. Kontostathi G, Zoidakis J, Anagnou NP, Pappa KI, Vlahou A, Makridakis M. Proteomics approaches in cervical cancer: focus on the discovery of biomarkers for diagnosis and drug treatment monitoring. *Expert Rev Proteomics*. [Internet]. 2016 [acesso em: 02 set. 2020];13(8):731–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14789450.2016.1210514>.
17. Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev Bras Enferm*. [Internet]. 2010 [acesso em: 19 set. 2020]; 63(2):307–11. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672010000200021&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672010000200021&lng=en).
18. Araldi RP, Sant'Ana TA, Módolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018 [acesso em: 19 set. 2020]; 106(June):1537–56. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.149>.
19. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cad Saude Publica*. [Internet]. 2009 [acesso em: 19 set. 2020]; 25(5):953–64. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2009000500002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000500002&lng=en).
20. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. [Internet]. 2017 [acesso em: 19 set. 2020]; 40(2):80–5. Disponível em:

- [http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati\\_pdf/2017/2/80.pdf](http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2017/2/80.pdf).
21. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. *Infect Dis Clin North Am*. [Internet]. 2013 [acesso em: 19 set. 2020]; 27(4):765–78. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.001>.
  22. Graham S V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. *Clin Sci*. [Internet]. 2017 [acesso em: 19 set. 2020]; 131(17):2201–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/CS20160786>.
  23. Aksoy P, Gottschalk EY, Meneses PI. HPV entry into cells. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2017 [acesso em: 19 set. 2020]; 772:13–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.09.004>.
  24. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-associated cancers and prospects for immunotherapy. *Viruses*. [Internet]. 2017 [acesso em: 19 set. 2020]; 9(9). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v9090254>
  25. Cavalcanti Júnior GB, Klumb CE, Maia RC. P53 e as hemopatias malignas. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 3, p. 419-427. [Internet]. 2002 [acesso em: 19 set. 2020]. Disponível em: [https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n\\_48/v03/pdf/revisao3.pdf](https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_48/v03/pdf/revisao3.pdf).
  26. Lim, HF et al. Fatores de risco para o câncer do colo uterino: revisão de literatura. *Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)*. ISSN 2446-6042. [Internet] 2019 [acesso em: 29 set. 2020]; 132–58. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/eedic/article/view/3118>.
  27. Tsuchiya C, Lawrence T, Klen M, Fernandes R, Alves MR. O câncer de colo do útero no Brasil: uma retrospectiva sobre as políticas públicas voltadas à saúde da mulher. *J Bras Econ da Saúde*. [Internet]. 2017 [acesso em: 29 set. 2020]; 9(1):137–47. Disponível em: <http://www.jbes.com.br/images/v9n1/137.pdf>.
  28. Thanasas I, Lavranos G, Gkogkou P, Paraskevis D. Understanding of Young Adolescents About HPV Infection: How Health Education Can Improve Vaccination Rate. *J Cancer Educ*. [Internet]. 2020 [acesso em: 29 set. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13187-019-01681-5>.
  29. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAG dos S, Molina GVM, de Melo GN, et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Cienc e Saude Coletiva*. [Internet]. 2014 [acesso em: 29 set. 2020]; 19(9):3799–808. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232014000903799&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000903799&lng=en&nrm=iso).
  30. Thomas TL. Cancer Prevention: HPV Vaccination. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2016 [acesso em: 29 set. 2020]; 32(3):273–80. Disponível em:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2016.05.007>.
31. Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, Kaliszan R. Metabolomics for laboratory diagnostics. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2015 [acesso em: 29 set. 2020]; 113:108–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2014.12.017>.
  32. Telenti A. Integrating metabolomics with genomics. *Pharmacogenomics*. [Internet]. 2018 [acesso em: 29 set. 2020]; 19(18):1377–81. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0155>.
  33. Abdelnur, PV. Metabolômica e espectrometria de massas. Embrapa Agroenergia-Circular Técnica. [Internet]. 2011. [acesso em: 29 set. 2020]. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/917736/1/CITE10.pdf>.
  34. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: Beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2016 [acesso em: 29 set. 2020]; 17(7):451–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2016.25>.
  35. Canuto, Gisele AB et al. Metabolomics: definitions, state-of-the-art and representative applications. *Química Nova*, v. 41, n. 1, p. 75-91. [Internet]. 2018 [acesso em: 29 set. 2020]. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/qn/v41n1/0100-4042-qn-41-01-0075.pdf>.
  36. Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiol Rev*. [Internet]. 2019 [acesso em: 29 set. 2020]; 99(4):1819-1875. Disponível em: [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00035.2018?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00035.2018?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org).
  37. Yang L, Wang Y, Cai H, Wang S, Shen Y, Ke C. Application of metabolomics in the diagnosis of breast cancer: a systematic review. *J Cancer*. [Internet]. 2020 [acesso em: 29 set. 2020]. Feb 10;11(9):2540-2551. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066003/?report=reader>.
  38. Cui L, Lu H, Lee YH. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases. *Mass Spectrom Rev*. [Internet]. 2018 [acesso em: 29 set. 2020]; 37(6):772–92. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mas.21562>.
  39. Galvão TF, Pansani, TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serviços Saúde*. [Internet]. 2015 [acesso em: 10 out. 2020]; 24(2):335–42. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>,
  40. Lumbreras B, Porta M, Márquez S, Pollán M, Parker LA, Hernández-Aguado I. QUADOMICS: An adaptation of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment (QUADAS) for the evaluation of the methodological quality of studies on the diagnostic accuracy of '-omics'-based technologies.



- Clin Biochem [Internet]. 2008 [acesso em: 10 out. 2020]; 41(16–17):1316–25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.06.018>
41. Whiting, P., Rutjes, A. W., Reitsma, J. B., Bossuyt, P. M., & Kleijnen, J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC medical research methodology*. [Internet]. 2003 [acesso em: 9 out. 2020]; 3, 25. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-25>
  42. Abudula, A., Rouzi, N., Xu, L., Yang, Y., & Hasimu, A.. Tissue-based metabolomics reveals potential biomarkers for cervical carcinoma and HPV infection. *Bosnian journal of basic medical sciences*. [Internet]. 2020 [acesso em: 28 set. 2020]; , 20(1), 78–87. Disponível em: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4359>.
  43. Rodríguez-Esquivel, M., Rosales, J., Castro, R., Apresa-García, T., Garay, Ó., Romero-Morelos, P., Marrero-Rodríguez, D., Taniguchi-Ponciano, K., López-Romero, R., Guerrero-Flores, H., Morales, B., Mendoza-Rodríguez, M., Mosso-Lara, D., Núñez-Nolasco, I., Castro-Alba, P., Meza-Toledo, S. E., & Salcedo, M. Volatolome of the Female Genitourinary Area: Toward the Metabolome of Cervical Cancer. *Archives of medical research*. [Internet]. 2018 [acesso em: 28 set. 2020]; 49(1), 27–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.04.004>.
  44. İlhan, Z. E., Łaniewski, P., Thomas, N., Roe, D. J., Chase, D. M., & Herbst-Kralovetz, M. M. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine*. [Internet]. 2019 [acesso em: 28 set. 2020]; 44, 675–690. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.028>.
  45. Khan, I., Nam, M., Kwon, M., Seo, S. S., Jung, S., Han, J. S., Hwang, G. S., & Kim, M. K. LC/MS-Based Polar Metabolite Profiling Identified Unique Biomarker Signatures for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia Using Global and Targeted Metabolomics. *Cancers*. [Internet]. 2019 [acesso em: 28 set. 2020]; 11(4), 511. Disponível em <https://doi.org/10.3390/cancers11040511>.
  46. Paraskevaidi, M., Cameron, S., Whelan, E., Bowden, S., Tzafetas, M., Mitra, A., Semertzidou, A., Athanasiou, A., Bennett, P. R., MacIntyre, D. A., Takats, Z., & Kyrgiou, M. Laser-assisted rapid evaporative ionisation mass spectrometry (LA-REIMS) as a metabolomics platform in cervical cancer screening. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 [acesso em: 28 set. 2020]; 60, 103017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103017>.
  47. Yang, K., Xia, B., Wang, W., Cheng, J., Yin, M., Xie, H., Li, J., Ma, L., Yang, C., Li, A., Fan, X., Dhillon, H. S., Hou, Y., Lou, G., & Li, K. A Comprehensive Analysis of Metabolomics and Transcriptomics in Cervical Cancer. *Scientific reports*. [Internet]. 2017 [acesso em: 13 out. 2020]; 7, 43353. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep43353>.

48. Ye, N., Liu, C., & Shi, P. Metabolomics analysis of cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia and chronic cervicitis by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *European journal of gynaecological oncology*. [Internet]. 2015 [acesso em: 13 out. 2020]; 36(2), 174–180. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26050356/>.
49. Zhou, H., Li, Q., Wang, T., Liang, H., Wang, Y., Duan, Y., Song, M., Wang, Y., & Jin, H. Prognostic biomarkers of cervical squamous cell carcinoma identified via plasma metabolomics. *Medicine*. [Internet]. 2019 [acesso em: 13 out. 2020]; 98(26), e16192. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD>.
50. De Silva, S. S., Payne, G. S., Thomas, V., Carter, P. G., Ind, T. E., & deSouza, N. M. Investigation of metabolite changes in the transition from pre-invasive to invasive cervical cancer measured using (<sup>1</sup>H and (<sup>31</sup>P magic angle spinning MRS of intact tissue. *NMR in biomedicine*. [Internet]. 2009 [acesso em: 13 out. 2020]; 22(2), 191–19841(16–17):1316–25. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nbm.1302>.
51. Hasim, A., Ali, M., Mamtimin, B., Ma, J. Q., Li, Q. Z., & Abudula, A. Metabonomic signature analysis of cervical carcinoma and precancerous lesions in women by (<sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Experimental and therapeutic medicine*. [Internet]. 2012 [acesso em: 10 out. 2020]; 3(6), 945–951. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2012.509>
52. Hasim, A., Aili, A., Maimaiti, A., Mamtimin, B., Abudula, A., & Upur, H. Plasma-free amino acid profiling of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia patients and its application for early detection. *Molecular biology reports*. [Internet]. 2013 [acesso em: 13 out. 2020]; 40(10), 5853–5859. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2691-3>.
53. Shi, P., Zhang, L., Ye, N. Serum Metabolomic Analysis of Cervical Cancer Patients by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Asian J. Chem*. [Internet]. 2015 [acesso em: 13 out. 2020]; / 27(2) / pp 547-551. Disponível em: <https://doi.org/10.14233/ajchem.2015.17027>
54. Sitter, B., Bathen, T., Hagen, B., Arentz, C., Skjeldestad, F. E., & Gribbestad, I. S. Cervical cancer tissue characterized by high-resolution magic angle spinning MR spectroscopy. *Magma (New York, N.Y.)*. [Internet]. 2004 [acesso em: 13 out. 2020]; 16(4), 174–181. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10334-003-0025-5>
55. Yin, M. Z., Tan, S., Li, X., Hou, Y., Cao, G., Li, K., Kou, J., & Lou, G. (2016). Identification of phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine as novel biomarkers for cervical cancers in a prospective cohort study. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. [Internet]. 2016 [acesso em: 13 out. 2020]; 37(4), 5485–5492. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4164-x>.
56. Fontham, ETH, Wolf, AMD, Church, TR, et al. Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer

- Society. *CA Cancer J Clin.* [Internet]. 2020 [acesso em: 08 março 2021] Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21628>.
57. Ahmed-Salim, Y., Galazis, N., Bracewell-Milnes, T., Phelps, D. L., Jones, B. P., Chan, M., Munoz-Gonzales, M. D., Matsuzono, T., Smith, J. R., Yazbek, J., Krell, J., Ghaem-Maghani, S., & Saso, S. The application of metabolomics in ovarian cancer management: a systematic review. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* Advance online publication. [Internet]. 2020 [acesso em: 23 fev. 2021] Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001862>.
  58. Raffone, A., Troisi, J., Boccia, D., Travaglino, A., Capuano, G., Insabato, L., Mollo, A., Guida, M., & Zullo, F. Metabolomics in endometrial cancer diagnosis: A systematic review. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* [Internet]. 2020 [acesso em: 02 março 2021] 99(9), 1135–1146. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aogs.13847>
  59. Canuto, Gisele A. B., Costa, José Luiz da, Cruz, Pedro L. R. da, Souza, Ana Rosa L. de, Faccio, Andréa T., Klassen, Aline, Rodrigues, Karina T., & Tavares, Marina F. M.. METABOLÔMICA: DEFINIÇÕES, ESTADO-DA-ARTE E APLICAÇÕES REPRESENTATIVAS. *Química Nova.*, [Internet]. 2018 [acesso em: 08 março 2021] 41(1), 75-91. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170134>.
  60. Goveia, J., Pircher, A., Conradi, L. C., Kalucka, J., Lagani, V., Dewerchin, M., Eelen, G., DeBerardinis, R. J., Wilson, I. D., & Carmeliet, P. Meta-analysis of clinical metabolic profiling studies in cancer: challenges and opportunities. *EMBO molecular medicine.* [Internet]. 2016 [acesso em: 23 fev. 2021] 8(10), 1134–1142. Disponível em: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606798>.
  61. Li, Z., & Zhang, H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression. *Cellular and molecular life sciences : CMLS,* [Internet]. 2016 [acesso em: 23 fev. 2021] 73(2), 377–392. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2070-4>.
  62. Counihan, J. L., Grossman, E. A., & Nomura, D. K. Cancer Metabolism: Current Understanding and Therapies. *Chemical reviews.* [Internet]. 2018 [acesso em: 23 fev. 2021] 118(14), 6893–6923. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00775>.
  63. Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell metabolism.* [Internet]. 2016 [acesso em: 27 fev. 2021] 23(1), 27–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>.
  64. Turkoglu, O., Zeb, A., Graham, S., Szyperski, T., Szender, J. B., Odunsi, K., & Bahado-Singh, R. Metabolomics of biomarker discovery in ovarian cancer: a systematic review of the current literature. *Metabolomics: Official journal of the Metabolomic Society.* [Internet]. 2016 [acesso em: 27 fev. 2021] 12(4), 60. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11306-016-0990-0>.

65. Yusof, H. M., Ab-Rahim, S., Suddin, L. S., Saman, M., & Mazlan, M. Metabolomics Profiling on Different Stages of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*. [Internet]. 2018 [acesso em: 27 fev. 2021] 25(5), 16–34. Disponível em: <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.3>
66. Liberti, M. V., & Locasale, J. W. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?. *Trends in biochemical sciences*. [Internet]. 2016 [acesso em: 27 fev. 2021] 41(3), 211–218. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
67. Hsu, P. P., & Sabatini, D. M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, [Internet]. 2008 [acesso em: 14 março 2021] 134(5), 703–707. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.021>
68. Vazquez, A., Liu, J., Zhou, Y., & Oltvai, Z. N. Catabolic efficiency of aerobic glycolysis: the Warburg effect revisited. *BMC systems biology*, [Internet]. 2010 [acesso em: 23 março 2021] 4, 58. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001> <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-58>
69. Pascale, R. M., Calvisi, D. F., Simile, M. M., Feo, C. F., & Feo, F. The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery. *Cancers*. [Internet]. 2020 [acesso em: 27 fev. 2021] 12(10), 2819. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12102819>
70. Wang, H., Tso, V. K., Slupsky, C. M., & Fedorak, R. N. Metabolomics and detection of colorectal cancer in humans: a systematic review. *Future oncology (London, England)*. [Internet]. 2010 [acesso em: 27 fev. 2021] 6(9), 1395–1406. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fon.10.107>.
71. Glunde, K., Penet, M. F., Jiang, L., Jacobs, M. A., & Bhujwalla, Z. M. Choline metabolism-based molecular diagnosis of cancer: an update. *Expert review of molecular diagnostics*. [Internet]. 2015 [acesso em: 27 fev. 2021] 15(6), 735–747. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1039515>
72. Ridgway N. D. The role of phosphatidylcholine and choline metabolites to cell proliferation and survival. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. [Internet]. 2013 [acesso em: 23 fev. 2021] 48(1), 20–38. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/10409238.2012.735643>
73. Xu, K. M., Chen, R. C., Schuster, D. M., & Jani, A. B. Role of novel imaging in the management of prostate cancer. *Urologic oncology*, [Internet]. 2019 [acesso em: 27 fev. 2021] 37(9), 611–618. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.04.008>
74. Rižner T. L. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert review of molecular diagnostics*. [Internet]. 2016 [acesso em: 02 março 2021] 16(12), 1315–1336. 1258302. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14737159.2016>.

**APÊNDICE - Estratégia de busca na base de dados eletrônica.**

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
<p><b>PUBMED</b>  <b>DATA DA BUSCA: 28/08/2020 E 13/10/2020</b></p>	<p>"metabolome"[MeSH Terms] OR  "metabolome"[All Fields] OR  "metabolomes"[All Fields] OR  "metabolomics"[MeSH Terms] OR  "metabolomics"[All Fields] OR  "metabolomic"[All Fields] AND "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR  ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])  OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "cervix"[All Fields]) OR  "cancer of cervix"[All Fields] OR ("cervix"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "cervix neoplasms"[All Fields] OR  ("uterine"[All Fields] AND "cervix"[All Fields]) OR "uterine cervix"[All Fields]</p>
<p><b>LILACS, SCIELO E BVS</b>  <b>DATA DE BUSCA: 13/10/2020</b></p>	<p>(metabolomics cervical cancer) OR  (metabolomics cancer of cervix) OR  (metabolomics cervix neoplasms) OR  (metabolomics uterine cervical neoplasms) OR (metabolomics of the uterine cervix) OR (metabolomics uterine cervix neoplasms)</p>
<p><b>GOOGLE SCHOLAR E OPEN GRAY</b>  <b>DATA DE BUSCA: 13/10/2020</b></p>	<p>Metabolomics cervical cancer  Metabolomics cancer of cervix  Metabolomics cervix neoplasms  Metabolomics uterine cervical neoplasms  Metabolomics of the uterine cervix  Metabolomics uterine cervix neoplasms</p>