

EXPLORANDO O POTENCIAL TRANSFORMADOR DA METABOLÔMICA PERSONALIZADA NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

EXPLORING THE TRANSFORMATIVE POTENTIAL OF PERSONALIZED METABOLOMICS IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Maria Eduarda Ferreira de Carvalho¹

Vitória Neves Binda²

Vinícius Côgo Destefani³

Afrânio Côgo Destefani⁴

RESUMO: O artigo científico aborda a importância da metabolômica como uma ferramenta essencial na pesquisa biomédica, destacando seu papel na ampliação do conhecimento molecular sobre doenças e no avanço da medicina personalizada. A metabolômica personalizada é reconhecida por seu potencial significativo em melhorar a assistência à saúde, identificando biomarcadores, alvos terapêuticos e compreendendo variações na resposta e metabolismo de medicamentos. O estudo ressalta a relevância da metabolômica na pesquisa biomédica, especialmente no contexto da Osteogênese Imperfeita (OI). Reconhecendo a capacidade da metabolômica personalizada de ampliar o conhecimento molecular sobre a OI, identificando metabólitos específicos, potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos para essa condição genética rara, o estudo destaca, também, a necessidade de superar desafios, como a padronização de protocolos e a complexidade da análise de dados, enfatizando a importância da colaboração entre cientistas, profissionais médicos e pacientes para traduzir essas descobertas em práticas clínicas eficazes no manejo da OI.

1337

Palavras-chave: Osteogênese Imperfeita. Metabolômica. Colágeno. Biomarcadores.

¹Acadêmico do curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM. Membro aspirante da liga acadêmica de Raciocínio Clínico - LIRAC. Estudante de Iniciação Científica do Laboratório de Modelagem e Dinâmica Molecular - DynMolLab.

² Acadêmica do curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM. Membro da diretoria da Liga Acadêmica de Anatomia Aplicada - VESALII. Possui certificado de proficiência em inglês de nível CEFR C1, após aprovação no exame de proficiência expedido pela Universidade de Cambridge. Estudante de Iniciação Científica do Laboratório de Modelagem e Dinâmica Molecular - DynMolLab.

³ Possui graduação em medicina pela Universidade Federal do Espírito Santo (2011). Residência Médica em Pediatria pelo HC-FMUSP com titulação pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Residência em Cardiologia Pediátrica pelo Instituto Dante Pazzanese com titulação pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Fellowship em Hemodinâmica e Intervenção em Cardiopatias Congênitas pelo Instituto Dante Pazzanese. Formação em Produtos Digitais Médicos, com certificação Internacional pela Scrum.org em Professional Product Owner. Na Sanar é desenvolvedor de Novos Negócios Médicos, Coordenador Médico para Programas de Educação Continuada em Medicina e Curador Médica de redes sociais com mais de 2 milhões de visualizações/mês. Pesquisador Associado do Laboratório de Modelagem e Dinâmica Molecular - DynMolLab.

⁴Doutor em Biotecnologia pela UFES (2018); Mestre em Biotecnologia pela UFES (2010); Especialista em Biologia Celular e Citologia Clínica pela UFES (2007) e Especialista em Bioquímica pela EMESCAM (2005); Graduado em Farmácia pela EMESCAM (2004). Docente na Faculdade de Ciências Biomédicas do Espírito Santo - PIOXII desde 2008; Docente da EMESCAM desde 2015; Docente/Consultoria da SANAR Saúde desde 2020. Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biologia Molecular, Gestão Laboratorial e Bioengenharia Tecidual. Coordenador do Laboratório de Modelagem e Dinâmica Molecular DynMolLab.

ABSTRACT: The scientific article addresses the importance of metabolomics as an essential tool in biomedical research, highlighting its role in expanding molecular knowledge of diseases and advancing personalized medicine. Personalized metabolomics is recognized for its significant potential in improving healthcare by identifying biomarkers, therapeutic targets, and understanding variations in drug response and metabolism. The study emphasizes the relevance of metabolomics in biomedical research, especially in the context of Osteogenesis Imperfecta (OI). Recognizing the capability of personalized metabolomics to enhance molecular understanding of OI by identifying specific metabolites, potential biomarkers, and therapeutic targets for this rare genetic condition, the study also underscores the need to overcome challenges such as standardizing protocols and the complexity of data analysis. It emphasizes the importance of collaboration among scientists, medical professionals, and patients to translate these findings into effective clinical practices for managing OI.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta. Metabolomics. Collagen. Biomarkers.

I INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI), conhecida como doença dos ossos de vidro, resulta de mutações nos genes que sintetizam o colágeno tipo I (Deguchi *et al.*, 2021). Essa condição, classificada como uma doença genética rara (Morello, 2018), é caracterizada pelo enfraquecimento ósseo e lesões recorrentes. Ao longo de anos de pesquisa, foi observada uma ampla gama de genótipos e fenótipos, que variam desde casos leves, quase imperceptíveis, até situações em que o indivíduo não pode sobreviver após o nascimento. Além disso, esses mais variados genótipos podem abranger desde mutações qualitativas até mutações quantitativas. Portanto, a utilização da Metabolômica para identificar a variante específica da doença torna-se de extrema importância na escolha de tratamentos adaptados às características individuais da condição (Hall, 2006).

A Metabolômica proporciona uma visão abrangente das vias metabólicas ocorrentes no corpo, analisando as pequenas moléculas produzidas durante o metabolismo celular. Através dessa técnica, é possível realizar tanto análises quantitativas quanto qualitativas dos metabólitos presentes no organismo, o que permite uma compreensão mais profunda de seus processos internos (Fraga-Corral *et al.*, 2020).

Um exemplo notável dessa abordagem é na investigação da correlação entre o metabolismo de aminoácidos como Alanina, Aspartato e Glutamato, entre outros, e sua influência na ocorrência do câncer de pulmão (Morais, 2021). Embora ainda haja um longo caminho a percorrer antes que a Metabolômica possa ser plenamente utilizada para o diagnóstico precoce de doenças, fica evidente seu potencial como uma técnica promissora nesse campo.

Na Osteogênese Imperfeita, é amplamente reconhecido que a síntese do colágeno tipo I sofre interferências e é comprometida, resultando no surgimento de uma série de complicações. Por exemplo, em formas humanas de OI, mutações nos genes CRTAP e P3H1 estão correlacionadas a alterações pós-traducionais nas cadeias de colágeno tipo I (Chang *et al.*, 2010).

A aplicação da Metabolômica pode desempenhar um papel fundamental ao proporcionar uma análise detalhada das etapas específicas da síntese do colágeno que estão sendo comprometidas e a compreensão a nível molecular dessa patologia. Isso, por sua vez, possibilitaria a implementação de tratamentos específicos, direcionados nos locais afetados por essas anormalidades. Posto isso, o objetivo desta revisão narrativa é correlacionar a importância do uso da metabolômica e o rastreamento dos mecanismos causadores da Osteogenesis Imperfecta.

2 Genética da Osteogênese Imperfeita

2.1 Mecanismos genéticos subjacentes

O estudo promissor de Li e colaboradores (2023) empregou a metabolômica como ferramenta de análise para investigar a fisiologia da osteogênese aprimorada no modelo de camundongo a partir do knock-in An₅ Cys360Tyr. Os resultados obtidos em seu trabalho revelaram a presença de 42 metabólitos distintos que desempenham papéis críticos na reabsorção e regulação do cálcio no tecido ósseo. Essas descobertas sugerem a possibilidade de direcionar esses metabólitos como alvos promissores para intervenções terapêuticas em projetos de pesquisa futuros.

2.2 Relação com a síntese e estrutura do colágeno

Adicionalmente, entende-se que a complexa formação do colágeno tipo I envolve 43 exons, contribuindo para a criação de um heterotrímero composto por duas cadeias $\alpha_1(I)$ e uma cadeia $\alpha_2(I)$. Essa gênese é processo vital suscetível a perturbações prejudiciais em todas as suas fases, desde a transcrição até a formação final, impactando, de modo significativo, tanto na quantidade quanto na qualidade do colágeno produzido (Moraes, 2017).

Posto isso, percebe-se que essa intrincada trajetória de síntese é conduzida pelos fibroblastos, cuja viabilidade pode ser comprometida por diversos fatores, incluindo o envelhecimento celular, patologias, lesões e influências ambientais adversas, que resultam

em apoptose ou disfunção no papel funcional dessas células. A redução considerável desses fibroblastos compromete diretamente a capacidade do organismo de sintetizar colágeno de forma eficiente, levando a modificações na estrutura e função dos tecidos conjuntivos, com implicações profundas para a saúde e regeneração dos tecidos (Fromigue; Modrowski; Marie, 2005).

Assim, compreender as interações complexas entre a síntese de colágeno e a expressão dos fibroblastos é crucial para abordar efetivamente condições como a Osteogênese Imperfeita e outras enfermidades associadas à síntese da matriz extracelular.

3 Aplicações da metabolômica na Osteogênese Imperfeita

3.1 Identificação de biomarcadores

Os biomarcadores ósseos desempenham um papel crucial na avaliação da dinâmica do tecido, fornecendo insights valiosos sobre os processos de remodelação e regulação da matriz óssea. Neste contexto, é crucial estabelecer biomarcadores eficazes e assertivos, que possam ser direcionados pela metabolômica para mensurar processos fisiopatológicos e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas em potencial (Sahu *et al.*, 2011). Tais biomarcadores têm uma ampla gama de aplicações, incluindo a detecção de intoxicações, monitoramento da eficácia do tratamento e prognóstico de casos individuais, entre outros (Amorim, 2003).

Os biomarcadores relacionados ao metabolismo ósseo podem ser classificados em duas categorias distintas: aqueles que desempenham um papel crucial na regulação e formação óssea e aqueles que atuam na reabsorção do tecido. Nesse contexto, é importante salientar que os marcadores bioquímicos responsáveis pela regulação da formação óssea consistem em produtos residuais liberados por osteoblastos e osteoclastos, resultantes da quebra de colágeno (Swaminathan, 2001). Essa distinção proporciona uma compreensão mais aprofundada dos processos metabólicos que governam a dinâmica óssea, oferecendo insights valiosos para a pesquisa e a prática clínica relacionadas à saúde óssea.

Um exemplo significativo desses biomarcadores é a fosfatase alcalina total (FA ou Total ALP), um marcador de formação, que, embora seja valiosa na detecção de doenças ósseas, não é específica, visto que os distúrbios hepáticos podem afetar seus valores, influenciando o resultado e limitando seu uso como um padrão ouro, dessa forma, a FA torna-se um mecanismo complementar de diagnóstico e acompanhamento. Entretanto, há

uma isoforma específica para metabolismo ósseo, a fosfatase alcalina óssea (FAO ou Bone ALP) que apresenta um aumento em condições de distúrbios de reabsorção óssea (Saraiva; Lazaretti-Castro, 2002).

Outro biomarcador de formação óssea relevante é a osteocalcina, uma proteína não colágeno sintetizada por osteoblastos diferenciados. A osteocalcina desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo ósseo, o que a torna um biomarcador eficaz, oferecendo perspectivas promissoras como um alvo potencial para o tratamento de distúrbios relacionados ao metabolismo ósseo (Zhu *et al.*, 2023). A osteocalcina sofre influência direta do 1,25 dihidroxivitamina D, o qual é importante na regulação do metabolismo osteomineral, principalmente do cálcio e fósforo (Castro, 2011), que atua estimulando sua síntese.

O rastreamento de peptídeos de pró-colágeno é outro exemplo de marcadores de formação óssea, podendo ser facilmente mensurado por meio de técnicas de imunoensaio. No contexto dos mecanismos discutidos, cabe mencionar particularmente em relação ao pró-colágeno e suas C-propeptidas, os marcadores de formação óssea como o BMP-1 (bone morphogenetic protein-1) e as metaloproteinases de matriz desempenham funções essenciais. Esses marcadores refletem a interação intrincada entre as C-propeptidas e os processos de trimerização, fornecendo uma perspectiva molecular sobre a síntese e maturação do colágeno no contexto do ambiente ósseo. A compreensão desses marcadores não apenas contribui para a investigação básica em biologia óssea, mas também é relevante para o entendimento de condições clínicas, como osteogênese imperfeita, onde mutações nas C-propeptidas podem impactar significativamente a formação e qualidade óssea (Hulmes, 2019).

Acerca dos marcadores de reabsorção, a hidroxiprolina tem sido usada a anos para o mensurar, entretanto apesar de ter sido anteriormente considerada um biomarcador clássico de reabsorção óssea, estudos recentes demonstraram que ela não é um metabólito restrito à atividade óssea, resultando no abandono de sua medição como parâmetro para o controle da reabsorção óssea (Vieira, 1999). O mesmo ocorre com a fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP) (Saraiva; Lazaretti-Castro, 2002)², que teve sua eficácia comprometida devido a descobertas recentes.

Além desses, a relação cálcio/creatinina na urina em jejum é utilizada para marcar a reabsorção óssea, entretanto é pouco específico, seu uso só é eficaz nos casos de grande variação de reabsorção óssea (Saraiva; Lazaretti-Castro, 2002).

3.2 Análise do metabolismo ósseo

O metabolismo ósseo é um processo intrincado e altamente regulado, sujeito a uma interação complexa de fatores que podem ser afetados por condições como a Osteogênese Imperfeita e a Osteoporose. De maneira geral, o tecido ósseo é continuamente sintetizado e reabsorvido, mantendo um ciclo de equilíbrio preciso, cujas deficiências estão predominantemente associadas a uma produção ineficiente ou a uma reabsorção excessiva.

Um desequilíbrio nesse processo pode surgir de duas formas fundamentais: o organismo pode enfrentar dificuldades em produzir a quantidade/qualidade necessária de tecido ósseo para substituir o que foi reabsorvido, ou pode ocorrer uma reabsorção excessiva, resultando em perda óssea significativa. A regulação desses processos é multifacetada e complexa, envolvendo uma série de mecanismos fundamentais.

Em uma análise mais detalhada, identificamos os osteoblastos, que são derivados dos fibroblastos e responsáveis pela síntese da matriz orgânica do tecido ósseo, incluindo componentes essenciais como colágeno tipo I, glicoproteínas e proteoglicanos. Por outro lado, existem os osteoclastos que fazem o processo oposto, desempenhando um papel crucial na reabsorção da matriz óssea para remodelação, enquanto a parte inorgânica é mantida através da deposição de íons como fosfato e cálcio.

1342

No meio desse processo altamente dinâmico, uma série de mecanismos regulatórios desempenha um papel vital, incluindo hormônios como o hormônio paratireoideano (PTH), vitamina D e calcitonina, bem como insulina, hormônio do crescimento (GH) e hormônios esteróides (Amadei *et al.*, 2006). Além disso, fatores genéticos também desempenham um papel crucial, como a regulação da produção de colágeno tipo I, que é mediada pela transcrição de genes como COL1A1 e COL1A2, podendo ser afetados por distúrbios na tradução ou transcrição do colágeno (Vieira, 1999).

3.3 Monitoramento terapêutico e resposta ao tratamento

O monitoramento desse metabolismo pode ser feito através de exames laboratoriais específicos, de modo a acompanhar a evolução ou piora da patologia em questão, através de técnicas como a mensuração de Fosfatase alcalina óssea e total (soro), Osteocalcina (soro), PINP: pró-peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo I e PICP: pró-peptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo I. (soro) para medir a criação do tecido ósseo, e Hidroxiprolina (urina), Interligadores do colágeno (cross-links) (urina e soro),

Piridinolinas totais, Piridinolina e/ou deoxipiridinolina livre, N-telopeptídeo (NTx), C-telopeptídeo (CTx), Fosfatase ácida tartarato-resistente (soro) para medir a reabsorção (Vieira, 2007).

O pamidronato tem sido o tratamento padrão para a OI desde 1998, demonstrando, atualmente, clara eficácia, devido ao seu potencial de redução de fraturas, aumento do diâmetro do osso cortical, e diminuição das concentrações séricas de fosfatase alcalina e excreção urinária de cálcio e N-telopeptídeo do colágeno tipo I (Glorieux et al., 1998). Estudos recentes, como o de Wei e outros (2022), confirmam a eficácia do pamidronato independentemente do genótipo, o que é crucial considerando a diversidade genética da OI, visto há mais de 19 genótipos diferentes conhecidos, como, por exemplo, mutações nos genes COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1, FKBP10, WNT1 (Ministério da Saúde, 2022).

Apesar disso, outras abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas e exploradas para efeitos mais aprofundados, incluindo, por exemplo, denosumab e terapia gênica, que estão sendo exploradas para mitigar as limitações do tratamento com pamidronato, visto que o pamidronato diminui o índice de fratura mas não o cessa por completo.

Nesse contexto, a metabolômica emerge como uma ferramenta promissora para o diagnóstico e seleção de tratamentos personalizados para a OI, com base na análise dos metabólitos corporais, apesar de ser improvável catalogar todos os metabólitos existentes. Assim, a seleção criteriosa dos metabólitos apropriados para uma análise precisa está diretamente ligada aos objetivos específicos do estudo, muitas vezes envolvendo um equilíbrio delicado entre sensibilidade, seletividade e eficiência. Isso é essencial, uma vez que a identificação e quantificação dos metabólitos requerem o uso de técnicas avançadas, como espectrometria de massas (MS), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (NMR) e fluorescência induzida por laser (LIF).

A utilização dessas técnicas avançadas proporciona um meio preciso de identificar e quantificar os metabólitos em questão, permitindo a compreensão abrangente das complexas vias metabólicas e dos mecanismos subjacentes. A capacidade de visualizar e rastrear as mudanças nos metabólitos ao longo do tempo é crucial para uma avaliação abrangente do metabolismo e das interações moleculares.

Ao integrar esses métodos analíticos avançados, os pesquisadores podem obter informações detalhadas sobre os processos metabólicos em estudo, contribuindo para a compreensão abrangente das vias bioquímicas e fisiológicas subjacentes, bem como para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

4 Técnicas metabolômicas em estudos da OI

4.1 Espectrometria de Massa (MS)

A aplicação da Espectrometria de Massa (MS) na análise de metabólitos tem se destacado como uma ferramenta transformadora, proporcionando novas perspectivas sobre as funções bioquímicas e a fisiologia celular de organismos vivos. Essas abordagens tornaram-se amplamente utilizadas na descoberta de biomarcadores e na investigação sistemática da dinâmica metabólica. Metodologias direcionadas são empregadas para monitorar de forma minuciosa e frequentemente quantificar metabólitos específicos de interesse, exibindo alta sensibilidade e seletividade. Simultaneamente, o perfil metabolômico não direcionado tem se mostrado inestimável na revelação de metabólitos inesperados, ampliando assim o escopo da investigação metabólica.

As proteínas desempenham um papel crucial nas ciências da vida, conectando informações genéticas à função celular. Métodos tradicionais para estudar estruturas proteicas envolviam abordagens químicas ou enzimáticas. A espectrometria de massa (MS) gradualmente substituiu técnicas mais antigas, com avanços na instrumentação aprimorando as capacidades analíticas. Dessa forma, a Espectrometria de Massa é uma das técnicas mais amplamente empregadas na área da Metabolômica. Nesta abordagem, um gráfico cartesiano bidimensional é gerado, em que a intensidade do sinal iônico é representada no eixo das ordenadas, enquanto a razão m/z do íon é localizada no eixo das abscissas, permitindo a observação de várias formas iônicas (Gross, 2017).

Essa abordagem possibilita a análise de sequências de aminoácidos e peptídeos, incluindo os fragmentos de colágeno tipo I, bem como a detecção de impurezas durante o desenvolvimento de medicamentos e fármacos, entre outros propósitos (Domon; Aebersold, 2006).

Sendo uma técnica de análise rápida, apresenta alta sensibilidade e seletividade. No entanto, para reduzir possíveis erros decorrentes da infusão direta dos extratos (DIMS), é recomendado o uso de MS em conjunto com outras técnicas de separação, como cromatografia gasosa (GC), cromatografia líquida de alta eficiência (LC) e eletroforese capilar (CE) (Kuehnbaum; Britz-McKibbin, 2013). A combinação de GC-MS, LC-MS e CE-MS revela-se particularmente valiosa para traçar o perfil dos metabólitos mais voláteis.

É uma técnica de análise rápida, com alta sensibilidade e seletividade. É alcançada através da infusão direta dos extratos (DIMS), o que pode causar erros humanos nos testes, por isso usasse MS com outras técnicas de separação, que não o DIMS, para mitigar esses erros, como: como a cromatografia gasosa (GC), a cromatografia líquida de alta eficiência (LC) e a eletroforese capilar (CE). (Kuehnbaum; Britz-McKibbin, 2013) GC-MS, LC-MS e CE-MS são úteis para traçar o perfil dos metabólitos voláteis.

4.2 Ressonância Magnética Nuclear (NMR)

A Ressonância Magnética Nuclear (NMR) é a absorção e reemissão de radiação eletromagnética por núcleos atômicos com números ímpares de prótons e/ou nêutrons, que possuem propriedades magnéticas intrínsecas. Esse fenômeno, que ocorre em frequências de ressonância características, é medido em núcleos como ^1H e ^{13}C , assim como em muitos outros. A RMN envolve alinhar os spins nucleares em um campo magnético externo e perturbar o alinhamento com um pulso de radiofrequência. A resposta resultante dos spins nucleares coletivos é medida, permitindo alta resolução espectral para deslocamentos químicos e efeitos relacionados em experimentos precisos (Rhodes, 2017).

Segundo essa compreensão a Ressonância Magnética Nuclear (NMR) não é destrutiva, portanto, não é necessário a manipulação da amostra, o que facilita sua utilização no dia a dia (Putri *et al.*, 2013), tornando o procedimento uma ferramenta mais aplicável e eficaz em várias esferas da pesquisa biomédica, com um destaque para a metabolômica, que é um método importante para o estudo de diversos tipos de doenças (Ranjan; Sinha, 2018).

Diversos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e suas combinações, juntamente com métodos estatísticos adequados, estão disponíveis para um perfil metabólico eficiente e reproduzível, além de rastreamento/fingerprinting metabólico e quantificação. Os passos sucessivos para uma análise eficiente de metabolômica por RMN são mencionados abaixo (Ranjan; Sinha, 2018).

Sendo assim, a RMN é considerada por muitos pesquisadores uma ferramenta extremamente hábil no estudo de estruturas proteicas, em especial na sua tradução e dobragem, isso porque, a RMN é capaz de obter estruturas e formas detalhadas que induzem ao estudo de um processo de formação e modelagem tridimensional das proteínas formadoras do colágeno, no caso da Osteogênese Imperfecta (Buevich; Baum, 2001).

4.3 Métodos computacionais

Os dados derivados da Metabolômica frequentemente apresentam uma grande quantidade de informações, demandando o uso de ferramentas computacionais apropriadas. Um protocolo comum envolve etapas como a conversão, alinhamento, comparação e dimensionamento dos dados, seguido pelo processamento por meio de métodos estatísticos e mineração de dados. A análise compreende uma visão geral dos dados, utilizando técnicas de análise multivariada, seguida por análises univariadas. Para facilitar esses procedimentos, aplicativos como OpenMS, CDK-Taverna e Metascape são frequentemente empregados (Sugimoto *et al.*, 2012).

A interpretação desses dados é realizada correlacionando metabólitos alterados com rotas metabólicas, utilizando bibliotecas como KEGG (Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto), MetaCyc, MetaboLights, entre outras (Canuto *et al.*, 2018).

5 Desafios e Limitações

5.1 Sensibilidade e especificidade nas técnicas

Na pesquisa acadêmica contemporânea, a quantificação de múltiplas proteínas em amostras biológicas complexas representa um desafio considerável, especialmente quando confrontada com proteínas presentes em concentrações variadas. Inspirando-se nos mecanismos de correção molecular inerentes a sistemas vivos e ensaios genômicos, torna-se evidente que a especificidade é um determinante chave para análises biomoleculares bem-sucedidas. Contudo, ensaios tradicionais de proteômica baseados em espectrometria de massa, apesar de sua potência analítica, sua sensibilidade permanece como um fator limitante, isso porque, não atingem a sensibilidade necessária para tal quantificação multiplexada (Wilson, 2013).

Posto isso, ensaios de proteômica que incorporam moléculas de afinidade com etapas adicionais de correção surgem como uma estratégia promissora no cenário, oferecendo um equilíbrio ideal entre sensibilidade e especificidade. Essa combinação não apenas aborda as limitações atuais, mas também apresenta um potencial substancial para futuros avanços no campo (Lee; Bowen; Northen, 2010).

A necessidade de aprimorar a compreensão do metaboloma, aliada aos conceitos emergentes de sistemas biológicos e redes metabólicas, impulsionou a busca por biomarcadores específicos de doenças, exigindo um aumento na identificação de

metabólitos, especialmente os presentes em concentrações mais baixas. Nesse contexto, a espectrometria de massa acoplada a técnicas cromatográficas se destacou como a plataforma analítica mais apropriada, graças ao seu limite de detecção favorável, progresso tecnológico rápido e custo acessível (Letertre; Giraudeau; Tullio, 2021).

Essa preferência pela espectrometria de massa tem se consolidado nos estudos de metabolômica, levantando questões sobre o futuro da Ressonância Magnética Nuclear (NMR) nesse campo, dada a aparente superioridade em termos de sensibilidade e detecção de metabólitos da espectrometria de massa (Letertre; Giraudeau; Tullio, 2021).

No entanto, ao considerar as verdadeiras necessidades na metabolômica clínica e reconhecendo a complementaridade entre as abordagens, a escolha da ferramenta certa para a pergunta biológica correta emerge como uma regra fundamental. Além das plataformas amplamente utilizadas, como NMR e LC-MS, outras abordagens, como a espectroscopia vibracional e eletroforese capilar, também têm sido exploradas (Letertre; Giraudeau; Tullio, 2021).

Entretanto nesse quesito a Ressonância Magnética Nuclear em alguns estudos estabeleceu-se que ela é pouco seletivo e tem baixa sensibilidade (Lindon; Nicholson, 2008), e em outros estabeleceu-se que a sensibilidade é relativamente baixa (Sugimoto *et al.*, 2012).

5.2 Ética e considerações práticas

O emprego da metabolômica vem sendo usado cada vez mais em pesquisas, visando a prática clínica. Entretanto, a pesquisa sobre os aspectos éticos da metabolômica é escassa, mas apresenta desafios práticos e éticos significativos.

Enquanto a metabolômica, em média, levanta menos preocupações éticas em relação à ancestralidade e é mais dinâmica do que a genômica, oferecendo oportunidades para intervenção, existem diferenças substanciais que exigem atenção, tais quais: a detecção de substâncias, como cocaína, em bancos de dados durante estudos populacionais, destaca a capacidade da metabolômica de rastrear o comportamento e a história de objetos, levantando questões sobre a privacidade e a interpretação precisa dessas descobertas (Lewis *et al.*, 2019).

O desafio reside em estabelecer políticas que protejam a privacidade e os direitos humanos diante do aumento da metabolômica, preparando-nos para um cenário em que ferramentas moleculares possam ameaçar a privacidade pessoal de maneiras complexas e desafiadoras.

6 Tratamento da Osteogênese Imperfeita: Uma Perspectiva Metabolômica

6.1 Terapias atuais e emergentes

Entre as abordagens atuais e emergentes, os bisfosfonatos, especialmente o Pamidronato, assim como supracitado, se destacam, como o método mais conhecido e utilizado para o tratamento da OI, sendo sua eficácia intrinsecamente ligada ao genótipo do paciente (Choi *et al.*, 2022). Além disso, a exploração da combinação de zoledronato e raloxifeno destaca-se como uma estratégia promissora, buscando equilibrar melhorias tanto na densidade óssea quanto na hidratação (Powell *et al.*, 2019).

Este cenário revela um campo dinâmico de possibilidades terapêuticas, onde a personalização do tratamento torna-se essencial para otimizar os resultados e novas terapias gênicas inovadoras estão sendo desenvolvidas, a partir de engenharia genética, que surge como uma abordagem revolucionária, abrangendo desde a correção de mutações específicas até a aplicação de células-tronco mesenquimais. O uso da tecnologia CRISPR/Cas9 para corrigir mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 mostra resultados positivos (Jung *et al.*, 2021).

A partir dessa consideração, a abordagem personalizada também ganha relevância com a consideração de tratamentos específicos para diferentes mutações genéticas. A inibição do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e a pesquisa sobre a sinalização desse fator mostram promessas para futuras terapias (Kaupp *et al.*, 2020). Enquanto isso, no campo da indução de autofagia do retículo endoplasmático (ER), substâncias como rapamicina, carbamazepina e ácido 4-fenilbutírico (4-PBA) apresentam resultados promissores, embora a complexidade desses mecanismos exige estudos mais aprofundados.

6.2 Abordagem nutricional

Entende-se na literatura vigente que uma alimentação desregrada interfere significativamente na saúde metabólica e no desenvolvimento esquelético. Dessa forma, estudos realizados em ratos jovens testam os efeitos prejudiciais do consumo exagerado de alimentos ultraprocessados (UPF). Um estudo em questão explora intervenções, incluindo a suplementação de dietas ultraprocessadas com multivitaminas e minerais, como cálcio ou cobre. Foram identificadas melhorias nos parâmetros ósseos com certos suplementos, no

entanto, surgem complicações como danos nos rins e depósitos minerais (Griess-Fishheimer *et al.*, 2022).

O estudo também desafia a ideia de que a suplementação artificial por si só pode contrariar os efeitos adversos do UPF, enfatizando a necessidade de uma abordagem abrangente para a nutrição durante estágios cruciais de crescimento. Esses resultados indicam que a suplementação artificial provavelmente não é uma alternativa segura a uma dieta equilibrada (Griess-Fishheimer *et al.*, 2022).

Destaca-se, portanto, a importância de uma dieta equilibrada para o crescimento e recuperação da integridade óssea, demonstrando um potencial de recuperação parcial na qualidade óssea a partir de uma reintrodução alimentar.

6.3 Implicações farmacológicas

A farmacometabolômica emerge como um campo de estudo centrado na utilização de assinaturas metabólicas individuais para a previsão e avaliação da eficácia e segurança de medicamentos, delineando um caminho promissor para a personalização da terapia medicamentosa. Este enfoque inovador busca compreender as variações únicas nas respostas fisiológicas a medicamentos por meio da análise meticulosa de perfis metabólicos específicos de cada indivíduo. Dessa forma, esta abordagem, ao oferecer uma compreensão mais profunda dos processos metabólicos subjacentes, não apenas representa um avanço significativo na farmacologia clínica, mas também sinaliza uma transição acelerada em direção à terapia medicamentosa personalizada, onde a adaptação do tratamento às características metabólicas individuais se torna essencial no cuidado com o paciente (Kim; Yoon, 2014).

As potenciais implicações da farmacometabolômica para o futuro da farmacologia clínica e da medicina personalizada são significativas, tendo em vista o seu potencial de revolucionar vários aspectos do tratamento com medicamentos. Isso porque, devido a sua capacidade identificar respostas individuais ao tratamento medicamentoso, a farmacometabolômica pode prever e otimizar a eficácia do medicamento em nível personalizado, contribuindo para a personalização da terapia medicamentosa, fornecendo informações específicas de cada indivíduo, o que possibilita um tratamento mais eficaz (Kim; Yoon, 2014).

A farmacometabolômica também se destaca por sua capacidade de facilitar a identificação de novos alvos terapêuticos, potencialmente descobrindo novas oportunidades

para intervenções terapêuticas. Além disso, sua aplicação bem-sucedida em estudos pré-clínicos em animais e estudos clínicos em humanos permite uma compreensão mais profunda das mudanças biológicas induzidas por medicamentos, proporcionando insights sobre variações na resposta e metabolismo de medicamentos. Por essa razão, a integração de abordagens farmacometabolômicas e farmacogenômicas em estudos clínicos promete uma compreensão mais abrangente dos mecanismos intricados que afetam a variabilidade na resposta a medicamentos (Kim; Yoon, 2014).

7 Estudos de Caso e Análises Clínicas

7.1 Revisão de estudos clínicos relevantes

A revisão de estudos clínicos relevantes constitui uma abordagem essencial para explorar a complexidade e a variedade de casos observados em contextos clínicos específicos, fornecendo uma visão detalhada de casos específicos a medida que destaca as nuances das condições médicas, os métodos de diagnóstico utilizados e as abordagens terapêuticas adotadas. Ao examinar de perto esses estudos, é possível identificar padrões, correlações e inovações que contribuem significativamente para o progresso da medicina.

Posto isso, cabe mencionar o estudo de Alshehri *et al.* (2023), que buscou correlacionar, por meio da metabolômica, a depressão e os riscos cardiometabólicos. No conjunto de dados analisados, foram observados aumentos significativos em metabólitos correlacionados, incluindo elevados níveis de triglicerídeos, presença de tecido adiposo visceral, aminoácidos de cadeia ramificada, resistência à insulina e baixa dos níveis de HDL. Essas descobertas são relevantes ao relacionar diferentes condições patológicas, destacando como uma doença pode potencialmente agravar outra.

A análise detalhada revelou que a entrevista diagnóstica identificou dois tipos distintos de sintomas depressivos: um relacionado a um estado geral de tristeza e outro assemelhado a um aumento nas demandas metabólicas. Em uma amostra adicional, foi notado que o primeiro tipo estava associado a um menor risco cardiometabólico, enquanto o segundo estava correlacionado a problemas conhecidos, tais como aumento da gordura abdominal, maior resistência à insulina e níveis mais baixos de colesterol bom. Esses resultados destacam a complexidade das interações entre saúde mental e metabólica, indicando que diferentes manifestações de sintomas depressivos podem ter implicações específicas para a saúde cardiovascular e metabólica. Esse entendimento mais profundo pode

orientar estratégias de monitoramento e intervenções mais direcionadas para abordar os riscos associados a essas condições interligadas.

Além disso, em seu estudo, Zakrzewska *et al.* (1997) basearam-se nos dados do protocolo coorte do Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade (NESDA). Neste estudo, os pesquisadores empregaram a Análise de Correlação Canônica (CCA), identificando duas dimensões distintas associadas à depressão: uma dimensão global e outra semelhante à Desregulação Inflamatória-Metabólica (DIM). Foi encontrado um marcador de homeostase energética neuroendócrina (leptina), responsável por sintomas como aumento da duração do sono, aumento do apetite e diminuição dos níveis de energia, que apresentaram uma carga relativa mais significativa na dimensão semelhante à DIM. Ao integrar dados metabólicos com sintomas clínicos, revelou-se uma dimensão replicável de depressão associada a alterações metabólicas adversas, corroborando a hipótese DIM. Isso sugere que indivíduos com DIM podem apresentar um risco cardiometabólico mais elevado, destacando a possibilidade de benefícios por meio de tratamentos específicos direcionados às desregulações metabólicas subjacentes nessa população específica de pacientes.

Em paralelo, a pesquisa conduzida por Noronha *et al.* (2020) empregou o modelo metabólico para analisar a regressão do diabetes mellitus tipo 2 após cirurgia bariátrica. Os resultados dos pesquisadores indicaram que o modelo apresentou uma precisão de 93,9%, uma sensibilidade de 81,8%, uma especificidade de 100%, um valor preditivo positivo (VPP) de 100% e um valor preditivo negativo (VPN) de 91,7%. Em resumo, esses achados demonstram que o modelo metabólico se mostrou viável, eficaz e promissor na avaliação da regressão da diabetes no contexto em questão, que apresentava previamente incerteza e falta de consenso entre a associação das duas variáveis, ao traçar um perfil metabólico distinto entre os dois grupos estudados.

Em um estudo realizado por Serrano-Villar *et al.* (2016), foi investigada a correlação entre as bactérias intestinais e a recuperação imunológica em indivíduos infectados pelo HIV. Utilizando a metabolômica como abordagem, os pesquisadores concluíram que o HIV induz alterações distintas no conjunto ativo de bactérias intestinais, variando conforme o grupo considerado, que incluiu controle, sem tratamento prévio, com respondedor imunológico e sem respondedor imunológico.

7.2 Discussão de resultados significativos

Os resultados desse levantamento foram significativos, destacando-se pela capacidade de alguns estudos em mapear metabólitos relacionados a doenças relevantes. Isso se evidencia nos exemplos supracitados, onde foi possível correlacionar esses metabólitos entre si, proporcionando uma compreensão mais abrangente das doenças. Além disso, a metabolômica abre novas perspectivas para o tratamento de condições como a osteogênese imperfeita. Nesse contexto, mecanismos previamente desconhecidos, como os 42 metabólitos identificados por Li *et al.* (2023), desempenham papel crítico na reabsorção e regulação do cálcio ósseo. Essas descobertas representam um avanço significativo, aproximando cada vez mais a farmacometabolômica da realidade.

8 Perspectivas

8.1 Desenvolvimento de novas técnicas e abordagens

As técnicas de metabolômica ainda estão sendo desenvolvidas e podem ser consideradas embrionárias, visto que ainda não existem protocolos estabelecidos sobre os procedimentos dela, como a extração dos metabólitos, avaliação dos dados e catalogação dos achados.

É necessário portanto reconhecer os vários desafios e oportunidades que surgem com o emergir de novos tratamentos personalizados por meio da metabolômica. O artigo de Trifonova *et al.*, (2023) enfatiza as dificuldades no aproveitamento e aplicação de estudos metabolômicos bem sucedidos no ambiente da prática clínica, defendendo avanços em métodos pré-analíticos e analíticos para facilitar a metabolômica personalizada em diagnósticos clínicos. Ele distingue a metabolômica tradicional da análise personalizada, enfatizando escalabilidade, velocidade e maior acessibilidade. A importância do desenho experimental, tamanho da amostra e a natureza dependente do fluxo de conjuntos de metabólitos são destacadas. Além disso, o artigo faz referência a estudos que demonstram o potencial de traçar um perfil personalizado para cada paciente e a integração com o rastreamento do genoma alvo para a saúde de precisão e monitoramento de doenças.

Complementando essas descobertas, o mesmo artigo discute desafios e oportunidades futuras na aplicação da metabolômica personalizada na assistência à saúde Trifonova *et al.* (2023). A complexidade da interpretação de dados e a falta de padronização em métodos analíticos representam desafios, exigindo protocolos padronizados e medidas

de controle de qualidade. Custos e acessibilidade de testes de metabolômica personalizada são identificados como preocupações, incentivando o desenvolvimento de testes acessíveis e facilmente interpretáveis. A metabolômica personalizada é vista como um potencial facilitador da medicina de precisão e monitoramento de doenças, oferecendo conveniência, multifuncionalidade e informatividade.

No estudo de Belinato et al. (2019) sugeriu o uso de múltiplas plataformas analíticas, visto que corriqueiramente não há nenhuma que supra todas as necessidades, além do uso de múltiplos métodos de extração, visto que atualmente eles não são tão eficazes quanto deveriam e encoraja o uso da ferramenta "molecular networking".

Abordar esses desafios e aproveitar as oportunidades requer pesquisa contínua, avanços tecnológicos e colaboração entre pesquisadores, clínicos e parceiros da indústria.

8.2 Potenciais aplicações clínicas

O emprego da metabolômica tem desempenhado um papel crucial no avanço da compreensão molecular de diversas patologias. Essa abordagem analítica permite a identificação e quantificação de uma ampla gama de metabólitos presentes em sistemas biológicos, oferecendo uma visão abrangente do estado metabólico. Ao mapear as alterações nos perfis metabólicos associados a diferentes condições de saúde, a metabolômica fornece insights valiosos sobre os processos bioquímicos subjacentes a diversas patologias.

Essa compreensão em nível molecular não apenas contribui para a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos, mas também abre caminho para o desenvolvimento de biomarcadores específicos e estratégias terapêuticas mais direcionadas.

Assim, o uso da metabolômica tem se destacado como uma ferramenta essencial na pesquisa biomédica, ampliando significativamente nossa visão sobre as bases moleculares de doenças e promovendo avanços substanciais na medicina personalizada. Em geral, a metabolômica personalizada possui um potencial significativo para aprimorar a assistência à saúde, desde que esses desafios sejam superados e as oportunidades realizadas.

9 Conclusão

9.1 Resumo das principais descobertas

Em suma, as descobertas apresentadas neste guia evidenciam o impacto significativo da Metabolômica no avanço do conhecimento molecular sobre a Osteogênese Imperfeita

(OI). Esta abordagem analítica diferencial revelou-se fundamental na identificação e quantificação precisa de uma ampla gama de metabólitos, proporcionando uma visão mais abrangente do estado metabólico dos pacientes, em especial aqueles que apresentam OI.

Destaca-se, também, o papel crucial da metabolômica na identificação de potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos para a OI, bem como na compreensão das variações na resposta e metabolismo de medicamentos. No contexto das terapias atuais e emergentes ressalta-se a importância intrínseca do entendimento e avaliação do genótipo do paciente como fator de eficácia dessas abordagens.

No entanto, é imperativo reconhecer os desafios e limitações das técnicas metabolômicas, incluindo a necessidade de padronização de protocolos e a complexidade da análise de dados. Por fim, reforça-se a importância da colaboração entre cientistas, profissionais médicos e pacientes, destacando a necessidade de traduzir essas descobertas em práticas clínicas eficazes para melhorar o manejo da OI.

9.2 Implicações para a prática clínica e pesquisa

Entende-se que o tratamento da OI está em constante evolução, com a engenharia genética despontando como uma promissora fronteira através da adoção de técnicas metabolômicas personalizadas. Dessa forma, as implicações para a prática clínica e pesquisa revelam um potencial significativo, através dessa abordagem, para aprimorar a assistência à saúde, embora ainda existam desafios inerentes à prática científica.

A capacidade da Metabolômica em identificar biomarcadores específicos e estratégias terapêuticas mais direcionadas para a Osteogênese Imperfeita (OI) destaca-se como um avanço crucial na medicina. Isso porque, a farmacometabolômica emerge como uma ferramenta valiosa para a identificação de novos alvos terapêuticos e para fornecer insights preciosos sobre variações na resposta e metabolismo de medicamentos. A revisão criteriosa de estudos clínicos relevantes é essencial para explorar a complexidade e variedade de casos observados em contextos clínicos específicos, proporcionando uma visão detalhada que destaca nuances das condições médicas, métodos de diagnóstico e abordagens terapêuticas.

Neste cenário, a colaboração entre cientistas, profissionais médicos e pacientes é uma peça fundamental para a tradução eficaz das novas descobertas em práticas clínicas eficazes, que possam verdadeiramente transformar e melhorar o cuidado da OI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELNUR, Patrícia Verardi *et al.* Metabolômica e Espectrometria de Massas. EMBRAPA. **Circular Técnica**, v. 1, 2011. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/917736/1/CITE10.pdf>. ISSN 2177-4420. Acesso em: 20 out. 2023.

ALSHEHRI, Tahani *et al.* Dissecção metabolômica da heterogeneidade da depressão e risco cardiometabólico relacionado. **Medicina psicológica**, [S.L.], v. 53, n. 1, pág. 248-257, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9874986/>. Acesso em: 06 dez. 2023.

AMADEI, Susana Ungaro *et al.* A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 5-12, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000100003>. Acesso em: 20 out. 2023.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 158-170, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2003000200009>. Acesso em: 20 out. 2023.

BELINATO, João Raul *et al.* METABOLÔMICA MICROBIANA: INOVAÇÕES E APLICAÇÕES. **Química Nova**, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 546-559, fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170324>. Acesso em: 20 out. 2023.

BUEVICH, Alexei; BAUM, Jean. Nuclear magnetic resonance characterization of peptide models of collagen-folding diseases. **Philosophical Transactions Of The Royal Society Of London Series B: Biological Sciences**, [S.L.], v. 356, n. 1406, p. 159-168, 28 fev. 2001. The Royal Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2000.0761>. Acesso em: 06 dez. 2023.

CANUTO, Gisele *et al.* METABOLÔMICA: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Química Nova**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 75-91, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170134>. Acesso em: 20 out. 2023.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 55, n. 8, p. 566-575, nov. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>. Acesso em: 06 dez. 2023.

CHANG, Weizhong *et al.* A prolil 3-hidroxilase 1 e a CRTAP estabilizam-se mutuamente no complexo de prolil 3-hidroxilação do colágeno do retículo endoplasmático. **Genética molecular humana**, [S.L.], v. 19, n. 2, pág. 223-234, 15 jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp481>. Acesso em: 06 dez 2023.

CHENG, Susan *et al.* Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, [S.L.], v. 10, n. 2, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/HCG.000000000000032>. Acesso em: 20 out. 2023.

CHOI, Yunha *et al.* Genotype-phenotype correlations and long-term efficacy of pamidronate therapy in patients with osteogenesis imperfecta. **Annals Of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 22-29, 31 mar. 2022. Korean Society of Pediatric Endocrinology. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6065/apem.2142144.072>. Acesso em: 08 dez. 2023.

DEGUCHI, Mari *et al.* Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. **Medicina**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 464, 10 maio 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/5/464>. Acesso em: 28 maio de 2023.

DOMON, Bruno; AEBERSOLD, Ruedi. **Mass Spectrometry and Protein Analysis. Science**, [S.L.], v. 312, n. 5771, p. 212-217, 14 abr. 2006. American Association for the Advancement of Science (AAAS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1124619>. Acesso em: 05 dez. 2023.

FRAGA-CORRAL, Maria *et al.* Technological Application of Tannin-Based Extracts. **Molecules**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 614, 30 jan. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/3/614>. Acesso em 17 out. de 2023.

FROMIGUE, Olivia; MODROWSKI, Dominique; MARIE, Pierre J. Apoptosis in Membranous Bone Formation: Role of Fibroblast Growth Factor and Bone Morphogenetic Protein Signaling. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 75-92, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.v15.i1.50>. Acesso em: 20 out. 2023.

GLORIEUX, Francis H. *et al.* Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. **The New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 339, n. 14, p. 947-952, out. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejm199810013391402>. Acesso em: 20 out. 2023.

GROSS, J. H. **Mass Spectrometry: A Textbook**. 3º edição. Alemanha: Springer International Publishing, 2017. Disponível em: https://www.google.com.br/books/edition/Mass_Spectrometry/PdMnDwAAQBAJ?hl=pt-BR&gbpv=1&pg=PR1&printsec=frontcover. Acesso em: 06 dez. 2023.

HALL, Robert D. Plant metabolomics: from holistic hope, to hype, to hot topic. **New Phytologist**, Cambridge, v. 169, p. 453-468, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411949/>. Acesso em 17 out. de 2023.

HULMES, David J.S. Papéis dos propeptídeos C procolágeno na saúde e na doença. **Ensaio de bioquímica**, [S.L.], v. 63, n. 3, pág. 313-323, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/EBC20180049>. Acesso em: 06 dez. 2023.

JUNG, Hyerin *et al.* Restoration of Osteogenesis by CRISPR/Cas9 Genome Editing of the Mutated COL1A1 Gene in Osteogenesis Imperfecta. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 14, p. 3141, 16 jul. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10143141>. Acesso em: 08 dez. 2023.

KAUPP, Shannon et al. Combination therapy in the Col1a2G610C mouse model of Osteogenesis Imperfecta reveals an additive effect of enhancing LRP5 signaling and inhibiting TGF β signaling on trabecular bone but not on cortical bone. **Bone**, [S.L.], v. 131, p. 115084, fev. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.115084>. Acesso em: 08 dez. 2023.

KIM, Hyun-Ju; YOON, Young-Ran. Pharmacometabolomics: current applications and future perspectives. **Translational And Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 8, 2014. Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12793/tcp.2014.22.1.8>. Acesso em: 09 dez. 2023.

KUEHNBAUM, Naomi L.; BRITZ-MCKIBBIN, Philip. New Advances in Separation Science for Metabolomics: resolving chemical diversity in a post-genomic era. **Chemical Reviews**, [S.L.], v. 113, n. 4, p. 2437-2468, 18 mar. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/cr300484s>. Acesso em: 20 out. 2023.

LEE, Do Yup; BOWEN, Benjamin P.; NORTHEN, Trent R.. Mass spectrometry—based metabolomics, analysis of metabolite-protein interactions, and imaging. **Biotechniques**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 557-565, ago. 2010. Future Science Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2144/000113451>. Acesso em: 08 dez. 2023.

LETERTRE, Marine P. M.; GIRAUDEAU, Patrick; TULLIO, Pascal de. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Clinical Metabolomics and Personalized Medicine: current challenges and perspectives. **Frontiers In Molecular Biosciences**, [S.L.], v. 8, 20 set. 2021. Frontiers Media SA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.698337>. Acesso em: 08 dez. 2023.

1357

LEWIS, Cecil M. *et al.* Ethical priority of the most actionable system of biomolecules: the metabolome. **American Journal Of Physical Anthropology**, [S.L.], v. 171, n. 2, p. 177-181, 23 out. 2019. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.23943>. Acesso em: 08 dez. 2023.

LI, Hongyu *et al.* Integration of metabolomics and transcriptomics provides insights into enhanced osteogenesis in AnoyCys360Tyr knock-in mouse model. **Frontiers in Endocrinology**, [S.L.], v. 14, 20 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117111>. Acesso em: 17 out. de 2023.

LINDON, John C.; NICHOLSON, Jeremy K. Analytical technologies for metabonomics and metabolomics, and multi-omic information recovery. **Trac Trends In Analytical Chemistry**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 194-204, mar. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2007.08.009>. Acesso em: 20 out. 2023.

MERCK. **Espectrometria de massa.** Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/applications/analytical-chemistry/mass-spectrometry>. Acesso em: 20 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Osteogênese Imperfeita**, set. 2022. Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS Nº 17. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/protocolos/resumidos/20230424_PCDT_Resumido_Osteogenese_Imperfeita_fin al.pdf. Acesso em: 20 out. 2023.

MORAES, Marcos Vinícius Dornelas de. **Aspectos genéticos e terapêuticos da osteogênese imperfeita**. Trabalho de Conclusão de Curso (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufes.br/handle/10/10523>. Acesso em: 20 out. 2023.

MORAIS, Tainá Novack de. **Metabolômica como fonte de biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/d15boob2-21ab-4b36-b404-622bodo096fa/3070875.pdf> Acesso em: 29 set. 2023.

MORELLO, Roy. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. **Matrix Biology**, [S.L.], v. 71-72, p. 294-312, out. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0945053X18300507?via%3Dihub> . Acesso em: 28 set. 2023.

NCBI. **COL1A1 collagen type I alpha 1 chain [Homo sapiens (human)]**, out. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1277>. Acesso em: 20 out. 2023.

NORONHA, Clarissa G. *et al.* Modelo metabonômico para avaliação da regressão do diabetes mellitus tipo 2 após cirurgia bariátrica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [S.L.], v. 47, p. e20202394, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202394>. Acesso em: 20 out. 2023.

1358

POWELL, Katherine M. *et al.* Zoledronate and Raloxifene combination therapy enhances material and mechanical properties of diseased mouse bone. **Bone**, [S.L.], v. 127, p. 199-206, out. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.06.018>. Acesso em: 08 dez. 2023.

PUTRI, Sastia P. *et al.* Current metabolomics: technological advances. **Journal Of Bioscience And Bioengineering**, [S.L.], v. 116, n. 1, p. 9-16, jul. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiosc.2013.01.004>. Acesso em: 20 out. 2023.

RANJAN, Renuka; SINHA, Neeraj. Nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomics for cancer research. **Nmr In Biomedicine**, [S.L.], v. 32, n. 10, 7 maio 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.3916>. Acesso em: 06 dez. 2023.

RHODES, Christopher J.. Magnetic Resonance Spectroscopy. **Science Progress**, [S.L.], v. 100, n. 3, p. 241-292, set. 2017. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3184/003685017X14993478654307>. Acesso em: 06 dez. 2023.

RINSCHEN, Markus M. *et al.* Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. **Nat Rev Mol Cell Biol**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 353-367, jun. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613555/>. Acesso em: 19 out. 2023.

SAHU, Pradeep *et al.* Biomarkers: An Emerging Tool for Diagnosis of a Disease and Drug Development. **Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 09-

16, jan. 2011. Disponível em: <https://ajpsonline.com/AbstractView.aspx?PID=2011-1-1-3>. Acesso em: 17 out. de 2023.

SARAIVA, Gabriela Luporini; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 72-78, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100010>. Acesso em: 20 out. 2023.

SERRANO-VILLAR, Sergio *et al.* Gut Bacteria Metabolism Impacts Immune Recovery in HIV-infected Individuals. **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 8, p. 203-216, jun. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.033>. Acesso em: 20 out. 2023.

SUGIMOTO, Masahiro *et al.* Bioinformatics Tools for Mass Spectroscopy-Based Metabolomic Data Processing and Analysis. **Current Bioinformatics**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 96-108, 1 mar. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/157489312799304431>. Acesso em: 20 out. 2023.

SWAMINATHAN, R. Marcadores bioquímicos de remodelação óssea. **Clínica Química Acta**, [S.L.], v. 313, n. 1-2, pág. 95-105, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00656-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00656-8). Acesso em: 06 dez. 2023.

TRIFONOVA, Oxana P. *et al.* Current State and Future Perspectives on Personalized Metabolomics. **Metabolites**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 67, jan. 2023. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo13010067>. Acesso em 31 jan. 2024.

1359

VIEIRA, José Gilberto H. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 415-422, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/GjR4HVnVr8FgKyHFHcpfcVf/#ModalTutors>. Acesso em: 20 out. 2023.

VIEIRA, José Gilberto Henriques. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 75-82, abr. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000200002>. Acesso em: 06 dez. 2023.

WEI, Shuoshuo *et al.* Genotype-Phenotype Relationship and Follow-up Analysis of a Chinese Cohort With Osteogenesis Imperfecta. **Endocrine Practice**, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 760-766, ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.05.003> Acesso em: 20 out. 2023.

WILSON, Robert. Sensitivity and specificity: twin goals of proteomics assays. can they be combined?. **Expert Review Of Proteomics**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 135-149, abr. 2013. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/epr.13.7>. Acesso em: 08 dez. 2023.

ZAKRZEWSKA, K. E. *et al.* Glucocorticoids as Counterregulatory Hormones of Leptin: toward an understanding of leptin resistance. **Diabetes**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 717-719, 1 abr. 1997. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.46.4.717>. Acesso em: 20 out. 2023.

ZHU, Yun-Sen *et al.* Osteonectin bidirectionally regulates osteoblast mineralization. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, [S.L.], v. 18, n. 761, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04250-1>. Acesso em: 20 out. 2023.