

UTILIZAÇÃO DO BIOMARCADOR INOVADOR DE DANO RENAL CISTATINA C URINÁRIA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS COM SEPSE E INFECÇÃO NEONATAL

Recebido em: 10/04/2023

Aceito em: 11/05/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i4.2023-028

Arthur da Silva Rebouças¹
Geraldo Bezerra da Silva Junior²
Alice Maria Costa Martins³
Gdayllon Cavalcante Meneses⁴
Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado⁵
Clarissa Maria Gonçalves Machado⁶
Rodolfo de Melo Nunes⁷
Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes⁸

RESUMO: Recém-nascidos (RNs) são susceptíveis a infecções neonatal (INN) e a sepse devido à imaturidade do sistema imunológico. As INN podem ser transmitidas para o feto através da placenta ou durante ou após o nascimento. Já a sepse é uma disfunção orgânica que compromete fígado, pulmões, coração e rins, aumentando o risco de óbito. No caso específico dos rins, ela desencadeia a Injúria Renal Aguda (IRA). Estudos recentes mostram que a investigação de novos biomarcadores renais para o diagnóstico precoce de IRA é necessária devido às limitações atuais do diagnóstico. Dentre os biomarcadores, destacam-se a Cistatina-C urinária. O presente estudo teve como objetivo avaliar a uCysC como um preditor de IRA em RNs prematuros com diagnóstico de sepse ou INN. Trata-se de um estudo transversal, descritivo e observacional com 64 RNs prematuros, sendo 20 prematuros com infecção neonatal (INN), 20 com sepse neonatal (RNsepse) e 20 controles, na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza - Ceará. O diagnóstico de INN e sepse foi realizado por meio das diretrizes internas da MEAC. As variáveis clínicas e laboratoriais referentes aos RNs foram obtidas de prontuários clínicos. As análises de Cistatina urinários foram realizadas por metodologia de imunoenensaio enzimático (ELISA). A significância estatística com $p < 0,05$. Peso ao nascer ($p = 0,001$), ventilação mecânica ($p = 0,004$), intubação ($p < 0,001$), reanimação na sala de parto ($p = 0,008$) e ao grau de prematuridade ($0,007$) apresentaram significância estatística quando relacionado com o INN/SEPSE. Já as variáveis como sexo, classificação PESO/IG ($p = 0,350$), via de parto ($p = 0,785$) e asfixia/anóxia perinatal ($p = 0,976$) não apresentaram significância estatísticas quando comparadas aos grupos INN/SEPSE. Em

¹ Mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará (UFC). E-mail: reboucas.arthurr@gmail.com

² Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará. E-mail: geraldobezerrajr@unifor.br

³ Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. E-mail: martinsalice@gmail.com

⁴ Pós-doutorando em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará.

E-mail: gdayllon@yahoo.com.br

⁵ Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos pela Universidade Federal do Ceará. E-mail: rpg.mac@hotmail.com

⁶ Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Unichristus, Fortaleza, Ceará.

E-mail: clarissamgm@hotmail.com

⁷ Doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

E-mail: rodolfo_k6@yahoo.com.br

⁸ Doutora em Farmácia pela Universidade de São Paulo. E-mail: romeliagoncalves@gmail.com

relação ao tempo de internação superior a 30 dias foi possível observar que o grupo INN apresentou 12(60%) e o grupo sepse 14 (70%). O diagnóstico da LRA pelo KDIGO neonatal apresentou ($p=0,002$), sendo estatisticamente significativo, onde 4 (20%) com INN tiveram LRA detectada pelo KDIGO baseado na creatinina sérica e 7 (35%) com sepse tiveram a LRA. O grupo INN apresentou níveis médios de 872,29 ng/mg-Cr (242,5 - 3467,64), sepse 3058,93 ng/mg-Cr (376,18 - 4631,75) quando comparado ao controle 152,19 ng/mg-Cr (106,35 - 291,86), apresentando significância estatística com $p<0,001$. Conclui-se que a uCysC é um biomarcador promissor no diagnóstico precoce de IRA em RNs prematuros com INN ou sepse, abrindo a possibilidade de, no futuro, ele possa ser utilizado no monitoramento das complicações associadas às infecções neonatais.

PALAVRAS-CHAVE: Injúria Renal Aguda; Sepse; Biomarcadores; Cistatina-C.

USE OF THE INNOVATIVE BIOMARKER OF RENAL DAMAGE URINARY CYSTATIN C IN PREMATURE NEWBORNS WITH SEPSIS AND NEONATAL INFECTION

ABSTRACT: Newborns (NBs) are susceptible to neonatal infections (NNIs) and sepsis due to the immaturity of their immune system. NNIs can be transmitted to the fetus through the placenta or during or after birth. Sepsis is a systemic dysfunction that affects the liver, lungs, heart, and kidneys, increasing the risk of mortality. In the case of the kidneys, it can trigger Acute Kidney Injury (AKI). Recent studies have shown that the investigation of new renal biomarkers for early diagnosis of AKI is needed due to the current limitations of diagnosis. Among the biomarkers, urinary Cystatin-C (uCysC) has been highlighted. The present study aimed to evaluate uCysC as a predictor of AKI in premature NBs diagnosed with sepsis or NNI. This was a cross-sectional, descriptive, and observational study with 64 premature NBs, including 20 premature NBs with NNI, 20 with neonatal sepsis (NBsepsis), and 20 controls, at Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza - Ceará. The diagnosis of NNI and sepsis was performed according to the internal guidelines of MEAC. Clinical and laboratory variables related to the NBs were obtained from medical records. Urinary Cystatin-C analyses were performed using enzymatic immunoassay (ELISA) methodology. Statistical significance was set at $p<0.05$. Birth weight ($p=0.001$), mechanical ventilation ($p=0.004$), intubation ($p<0.001$), resuscitation in the delivery room ($p=0.008$), and degree of prematurity ($p=0.007$) showed statistical significance when compared to NNI/sepsis. On the other hand, variables such as sex, weight/gestational age classification ($p=0.350$), mode of delivery ($p=0.785$), and perinatal asphyxia/hypoxia ($p=0.976$) did not show statistical significance when compared to the NNI/sepsis groups. In relation to hospitalization time longer than 30 days, it was observed that the NNI group had 12 (60%) cases and the sepsis group had 14 (70%) cases. The diagnosis of AKI by neonatal KDIGO showed statistical significance ($p=0.002$), with 4 (20%) cases of NNI and 7 (35%) cases of sepsis detected by KDIGO based on serum creatinine. The NNI group presented mean levels of 872.29 ng/mg-Cr (242.5 - 3467.64), sepsis group 3058.93 ng/mg-Cr (376.18 - 4631.75), when compared to the control group 152.19 ng/mg-Cr (106.35 - 291.86), showing statistical significance with $p<0.001$. In conclusion, uCysC is a promising biomarker for early diagnosis of AKI in premature NBs with NNI or sepsis, opening the possibility for future use in monitoring complications associated with neonatal infections.

KEYWORDS: Acute Kidney Injury; Sepsis; Biomarkers; Cystatin-C.

USO DEL INNOVADOR BIOMARCADOR DE DAÑO RENAL DE CISTATINA URINARIA EN RECIÉN NACIDO PREMATURO CON SEPSIS E INFECCIÓN NEONATAL

RESUMEN: Los recién nacidos (RNs) son susceptibles a infecciones neonatales (INN) y sepsis debido a la inmadurez del sistema inmunológico. Las INN pueden transmitirse al feto a través de la placenta o durante o después del nacimiento. Por otro lado, la sepsis es una disfunción orgánica que afecta el hígado, los pulmones, el corazón y los riñones, aumentando el riesgo de mortalidad. En el caso específico de los riñones, puede desencadenar una Lesión Renal Aguda (IRA). Estudios recientes muestran que la investigación de nuevos biomarcadores renales para el diagnóstico temprano de IRA es necesaria debido a las limitaciones actuales en el diagnóstico. Entre los biomarcadores destacan la cistatina C urinaria. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la uCysC como un predictor de IRA en RNs prematuros con diagnóstico de sepsis o INN. Se trata de un estudio transversal, descriptivo y observacional con 64 RNs prematuros, incluyendo 20 prematuros con infección neonatal (INN), 20 con sepsis neonatal (RNsepsis) y 20 controles, en la Maternidad Escuela Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza - Ceará. El diagnóstico de INN y sepsis se realizó mediante las directrices internas de la MEAC. Las variables clínicas y de laboratorio relacionadas con los RNs se obtuvieron de los registros clínicos. Los análisis de cistatina urinaria se realizaron mediante la metodología de ensayo inmunoenzimático (ELISA). La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$. El peso al nacer ($p=0,001$), ventilación mecánica ($p=0,004$), intubación ($p < 0,001$), reanimación en sala de parto ($p=0,008$) y el grado de prematuridad ($p=0,007$) mostraron significancia estadística al relacionarse con INN/sepsis. En cambio, variables como sexo, clasificación PESO/IG ($p=0,350$), vía de parto ($p=0,785$) y asfixia/anoxia perinatal ($p=0,976$) no mostraron significancia estadística al compararse con los grupos de INN/sepsis. En relación al tiempo de hospitalización superior a 30 días, se observó que el grupo NNI tuvo 12 casos (60%) y el grupo de sepsis tuvo 14 casos (70%). El diagnóstico de la Lesión Renal Aguda (AKI, por sus siglas en inglés) según el KDIGO neonatal mostró una significancia estadística ($p=0,002$), con 4 casos (20%) de NNI y 7 casos (35%) de sepsis detectados por KDIGO basado en la creatinina sérica. El grupo NNI presentó niveles promedio de uCysC de 872,29 ng/mg-Cr (242,5 - 3467,64), el grupo de sepsis 3058,93 ng/mg-Cr (376,18 - 4631,75), en comparación con el grupo de control con 152,19 ng/mg-Cr (106,35 - 291,86), mostrando una significancia estadística con $p < 0,001$. En conclusión, uCysC es un biomarcador prometedor para el diagnóstico temprano de AKI en recién nacidos prematuros con NNI o sepsis, abriendo la posibilidad de su uso futuro en la monitorización de complicaciones asociadas con infecciones neonatales.

PALABRAS CLAVE: Lesión Renal Aguda; Sepsis; Biomarcadores; Cistatina-C.

1. INTRODUÇÃO

Na neonatologia, os RNs prematuros são aqueles nascidos pré-termos, ou seja, antes do tempo normal de gestação e são classificados de acordo com a semana gestacional de seu nascimento. É considerado pré-termo aquele nascido menor que 37 semanas, pré-termo tardio com 34 semanas a 36 semanas e 6 dias. Os pré-termos moderados são aqueles nascidos com 32 semanas a 33 semanas e 6 dias, os muito pré-

termos são os que nasceram com 28 semanas de gestação a 31 semanas e seis dias, já os pré-termos extremos são que apresentaram período gestacional menor que 28 semanas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

A prematuridade está relacionada a diversos fatores etiológicos, como falta do acompanhamento pré-natal, utilização de drogas lícitas e ilícitas, doença hipertensiva específica da gestação e anomalias congênitas no feto, tratando-se de uma síndrome complexa, que representa uma das principais causas de mortalidade neonatal no Brasil. Os neonatos estão expostos a um maior risco de sequelas, que aumenta com a redução da idade gestacional. É sabido que complicações clínicas do recém-nascido pré-termo, além de resultar em reinternações, podem ocasionar atraso no desenvolvimento neuronal e conseqüentemente mais exposição a danos renais, aumentando os riscos de mortalidade (VIANA; ANDRADE; LOPES, 2014).

A Injúria Renal Aguda (IRA) trata-se da redução súbita da função renal, podendo causar desde discretas alterações em marcadores bioquímicos convencionais que são tardios, até mesmo levar a uma falência renal, com necessidade de suporte renal artificial (SRA). Trata-se de uma condição grave, de etiologia multifatorial e com mortalidade variável, podendo chegar a mais de 60% em pacientes submetidos à diálise (CLETO-YAMANE et al., 2019).

Segundo *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, 2012, a IRA pode ser melhor compreendida por meio do seu modelo conceitual, onde o rim em estado normal pode sofrer aumento do risco para danos, onde o dano propriamente dito leva a diminuição da Taxa de Filtração Glomerular, como conseqüente falência renal e morte.

Devido as alterações nos marcadores bioquímicos convencionais da IRA serem tardios os médicos são prejudicados na tomada de decisões nas unidades de terapia intensiva (UTIs), pois muitas vezes a IRA é observada quando já há instaurado um comprometimento renal. Torna-se necessário o ajuste de dose de medicações nefrotóxicas, reanimação volêmica e instituição de diálise. Esses procedimentos caso aplicados em tempo hábil poderiam desenvolver uma resposta positiva nos pacientes levando a uma boa evolução (FARIAS et al., 2017).

Quando se trata de pacientes prematuros, a detecção precoce de IRA é ainda mais importante, visto que o nascimento prematuro interrompe o desenvolvimento e maturação dos rins durante um período crítico de crescimento. O terceiro trimestre da gravidez é o período mais ativo da nefrogênese fetal, durante o qual mais de 60% dos néfrons são formados. A interrupção desse processo resulta em uma quantidade reduzida de néfrons,

que perdura toda a vida e tem sido associado ao desenvolvimento de hipertensão e doença renal progressiva (CRUMP et al., 2019).

Além disso, as taxas de creatinina sérica em recém-nascidos prematuros variam muito, refletindo os níveis maternos ainda nos dois primeiros dias de vida. Nos recém-nascidos a termo a Taxa de Filtração Glomerular (TGF) aumenta rapidamente e a concentração de creatinina vai diminuindo até atingir uma estabilidade por volta de duas semanas de vida (Li et al., 2012).

A infecção neonatal (INN) é considerada uma das principais condições responsáveis por óbitos neonatais no Brasil, juntamente com o parto prematuro, baixo peso ao nascer, malformações congênitas e asfixia perinatal. (FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Além disso, ela é uma das principais causas de internação nas unidades de terapia intensivas neonatais (nUTI), onde a maioria dessas contaminações são de origem materna. É necessária sua notificação, devido ser responsável por uma grande proporção de mortes neonatais (FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). Já a Sepsis pode ser definida como uma disfunção orgânica que leva ao risco de óbito em decorrência de uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, podendo ser decorrente de infecções por diferentes microrganismos como bactérias, vírus e fungos (SINGER et al., 2016; THOMPSON; VENKATESH; FINFER, 2019).

A sepsis neonatal causa disfunção em diversos tecidos e órgãos como no coração, gerando a cardiomiopatia séptica. O endotélio sofre alterações significativas, desde o desequilíbrio de sua função como barreira, vasodilatação, elevação dos leucócitos, adesão e formação de um estado pró-coagulante. Nos rins ocasiona alteração na perfusão renal diminuindo-a, necrose tubular aguda, alterações hemodinâmicas e defeitos na microvasculatura e nos túbulos, produzindo diversos graus de Injúria Renal Aguda (WENTOWSKI; MEWADA; NIELSEN, 2019; LIANG et al., 2018).

A IRA na sepsis vem sendo atribuída à redução da TFG e à morte de células epiteliais tubulares secundárias ou necrose tubular aguda. A IRA secundária a sepsis é comum a ocorrência de hipoperfusão e choque, onde a lesão gerada pela isquemia leva a morte celular. É retratado que existem múltiplos mecanismos na patogênese da IRA induzida pela sepsis, no entanto pouco existe na literatura estudos sobre os mecanismos envolvidos nesse processo. (Peerapornratana et al., 2019).

Dentre os principais mecanismos citados está que devido a sepsis, ocorre um processo inflamatório que é a principal forma de defesa do organismo humano contra microrganismos patogênicos que gera uma resposta descontrolada no organismo, que leva

a alterações renais (Peerapornratana et al., 2019). Dessa forma, durante alterações inflamatórias e microvasculares ocorre liberação de mediadores inflamatórios como PAMPS e DAMPS liberadas no sistema intravascular se ligando a seus receptores liberando substâncias pró-inflamatórias. As células tubulares renais expressam esses receptores Toll-like (TLR2 e TLR4), que quando ativados pelos PAMPs e DAMPs geram níveis aumentados de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), assim aumentando o estresse oxidativo, gerando dano mitocondrial e acúmulo de monócitos nos glomérulos e na área peritubular (Peerapornratana et al., 2019).

Com relação ao diagnóstico da Injúria Renal Aguda, na última década, a fim de padronizar o diagnóstico da LRA, foram criadas as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO, todas tendo em comum os critérios de determinação da creatinina sérica e diurese (FARIAS et al., 2017; LEVI et al., 2013; SOUZA et al., 2014). Entretanto, para fins de diagnóstico de IRA, tais classificações ainda se mostram problemáticas, visto serem baseados na alteração da creatinina sérica e da diurese, ambos marcadores tardios de comprometimento renal. Sabe-se que a concentração de creatinina pode não se alterar até que tenha havido perda de 25% a 50% da função renal. Somado a isso, outros fatores influenciam de forma substancial os valores de creatinina sérica, como métodos de aferição, uso de medicamentos, massa corpórea, e o próprio volume de distribuição alterado em pacientes críticos (FREIRE et al., 2010).

Em diversas condições clínicas, os níveis de creatinina não se relacionam com a TGF, como a perda de massa muscular estando associada a diminuição dos seus níveis, desnutrição, pacientes que realizaram amputação de membros. Os níveis de creatinina podem ser influenciados pela ingestão de carne cozida, pois o cozimento converte a creatina em creatinina. Sendo assim, pacientes em dieta hipoprotéica tem creatinina reduzida, sendo adotada por pacientes com danos renais. Além de que alguns medicamentos também podem alterar os níveis séricos de creatinina, como o trimetropim e a cimetidina. (CLETO-YAMANE et al., 2019).

Diante da limitação da creatinina, um biomarcador convencional, resolveu-se investigar a Cistatina C como um possível biomarcador de IRA desencadeada pela infecção em RNs prematuros. As razões que justificaram o uso da Cistatina C foram que ela é um potencial marcador endógeno da TGF, podendo substituir a creatinina. Além disso, a Cistatina C é uma molécula produzida por todas as células nucleadas, além de que seus níveis plasmáticos não serem influenciados pela massa muscular como a creatinina (LIN et al., 2015). A Cys-C também é filtrada livremente pelo glomérulo, não

é afetada pela alimentação e processos inflamatórios, não é encontrada em quantidades significativas na urina, podendo ser detectada precocemente e auxiliar no diagnóstico de doenças renais em RNs prematuros (LIN et al., 2015; LI et al., 2012). Por fim, no estudo de Sarafidis e colaboradores (2012), foi possível observar que em neonatos que apresentaram níveis de uCysC elevados indicavam lesão tubular aguda, mostrando que os níveis de Cys-C tanto séricos quanto urinários apresentam significância clínica como preditores de IRA.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento da Pesquisa

Foi realizado um estudo transversal, observacional e analítico realizado no período de março de 2020 a novembro de 2022 (FILHO et al., 2023).

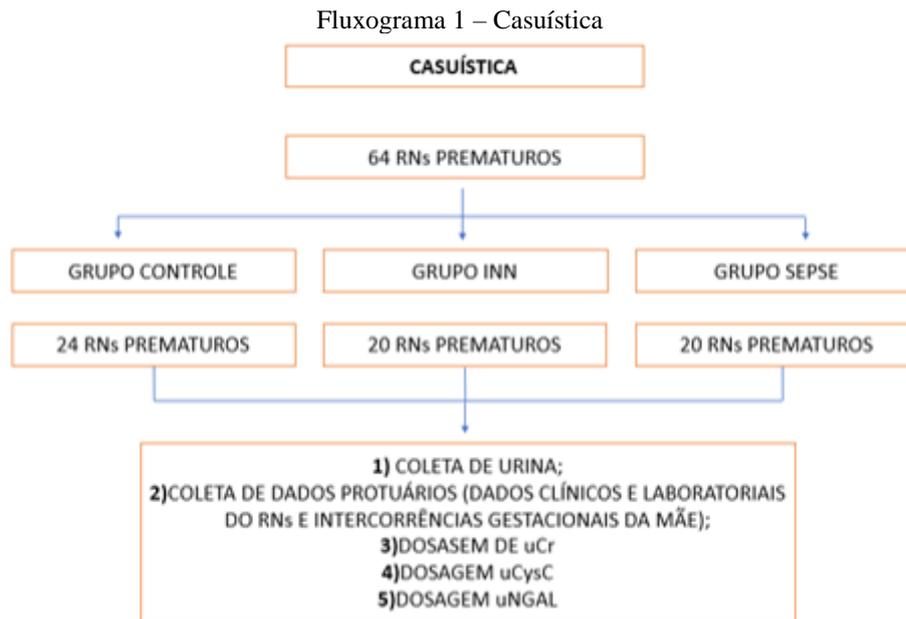
2.2 Local de Estudo

O estudo foi realizado com recém-nascidos prematuros da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) contemplando pacientes da nUTI das unidades 1, 2, 3A, 3B e Alojamento Conjunto. Este hospital é vinculado à Universidade Federal do Ceará (UFC) e administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Na MEAC, desenvolvem-se atividades assistenciais de ensino, pesquisa e extensão.

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LPHGDH) e no Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais (LPNDT) que está localizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) da UFC.

2.3 Casuística

Foram utilizadas amostras de 64 RNs prematuros. Desse total foram 20 com infecção neonatal, 20 com sepse neonatal das nUTIN 1, 2 3A e 3B, e 24 das nUTI 1, 2 e Alojamento Conjunto recém-nascidos prematuros saudáveis para ser grupo controle.



2.3.1 Grupo INN/Sepse

2.3.1.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão são recém-nascidos prematuros com diagnóstico clínico e laboratorial de sepse neonatal ou infecção neonatal admitidos nas nUTI das unidades 1, 2, 3A e 3B da MEAC.

2.3.1.2 Critérios de Exclusão

Neonatos nascidos a termo, malformação renal, dados insuficientes no prontuário, transferidos de outros hospitais, recém-nascidos que não forem possíveis coletarem a urina. Além daqueles em que os pais não concordem em participar do estudo.

2.3.2 Grupo Controle

2.3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram inclusos como controle recém-nascidos prematuros sem doença (sadios) das nUTI da unidade 1, 2 e Alojamento conjunto da MEAC.

2.3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos prematuros que apresentem complicações que possam interferir na função renal como sífilis, distúrbios cardíacos, glomerulonefrite.

2.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC, sob CAAE: 36505620700005050 e número do parecer: 4246808. Os pais dos RNs ou responsáveis que concordaram com sua participação no estudo assinaram o TCLE (Apêndice A).

2.5 Métodos

2.5.1 Obtenção de dados

Foi realizada a coleta de informações dos RNs a partir de prontuários. Foram selecionadas as seguintes variáveis neonatais: sexo, peso de nascimento, idade gestacional, adequação do peso para a idade gestacional, investigação diagnóstica da INN e/ou sepse, grau de prematuridade, tempo de permanência hospitalar, ventilação mecânica, intubação, reanimação na sala do parto, desconforto respiratório, asfixia perinatal, asfixia e classificação quanto ao KDIGO.

2.5.2 Critérios diagnósticos para Infecção Neonatal, Seps e Injúria Renal Aguda

O diagnóstico da infecção neonatal é realizado por sinais como queda do estado geral, hipotermia, hiperglicemia, apneia, resíduo alimentar, além de insuficiência respiratória, choque e sangramento. O hemograma é o exame de triagem, sendo o principal exame utilizado para avaliar um quadro infeccioso, onde sua importância se dá pelo seu valor preditivo negativo, por meio do escore de Rodweel que avalia: leucocitose ou leucopenia, neutrofilia ou neutropenia, elevação dos neutrófilos imaturos, neutrofilia, razão neutrófilos imaturos/segmentados maior que 0,3, alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e grânulos tóxicos e a plaquetopenia (BRASIL, 2018).

A sepse neonatal clínica (sem confirmação laboratorial) apresenta como critérios pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem causa conhecida: febre ($>37,5^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), apneia, bradicardia ou sinais de choque. Outros critérios também podem ser avaliados como hemograma com 3 parâmetros alterados, elevação da proteína C reativa, não evidência de infecção em outro sítio e instituição de terapia antimicrobiana para sepse pelo médico (BRASIL, 2018).

A abordagem do recém-nascido com suspeita de IRA é por meio da dosagem da creatinina sérica e débito urinário, método baseado no KDIGO neonatal. Caso ocorra alterações nesses parâmetros, é necessário solicitar sódio, potássio, cálcio, fósforo, cloro, magnésio, ureia, creatinina, gasometria venosa, albumina e hemograma. Necessário também realizar uma avaliação urinária, sendo solicitado sumário de urina, urinocultura,

sódio, creatinina e osmolaridade. Além de uma avaliação radiológica como ultrassonografia com doppler renais, raio X de tórax, uretrocistografia miccional e cintilografia (BRASIL, 2021).

2.5.2 Amostras biológicas

Foram coletadas amostras de urina recente por meio de um saco coletor infantil unissex que foi colocado por profissionais adequados (equipe de enfermagem). Após o diagnóstico médico, foi realizada a solicitação da coleta de urina para pesquisa (antes da utilização dos antimicrobianos). Em seguida, a equipe do laboratório foi acionada a mandar o saco coletor com a etiqueta de identificação para as unidades solicitantes. Foi realizada a coleta da urina dos RNs prematuros por volta de 2 mL, sendo encaminhadas ao laboratório onde o pesquisador era acionado para pegar a amostra, armazená-la em eppendorff e realizar seu armazenamento no freezer a -80°C .

2.6 Quantificação de uCysC

Os biomarcadores foram quantificados usando kits de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da marca R&D Systems® (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Os níveis uCysC (DuoSet, R&D Systems) foram quantificados por meio da técnica ELISA do tipo sanduíche.

De forma resumida, essa técnica consiste em uma placa com 96 poços (UltraCruz® ELISA Plate) que foram revestidas para capturar especificamente anticorpos anti-biomarcadores humanos (ou seja, adição e ligação do anticorpo primário à placa), seguida por adição das amostras biológicas processadas (soro ou urina) e ligação dos biomarcadores humanos; posteriormente, ocorre a adição e ligação do anticorpo secundário (anticorpos de detecção biotinilados com epítopos de biomarcadores humanos fixados por anticorpos de captura), formando o “sanduíche” anticorpo- biomarcador – anticorpo.

Logo após, tem-se a conjugação de estreptavidina-peroxidase de rábano com biotina dos anticorpos biotinilados imobilizados previamente; e quantificação do complexo imobilizado (anticorpo primário – biomarcador - anticorpo secundário – biotina – estreptavidina – peroxidase) monitorando a atividade da peroxidase na presença do substrato cromógeno 3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina (TMB ELISA substrate-High Sensitivity, Abcam®, Cambridge, MA). Então, a intensidade da cor gerada pela enzima é medida usando um espectrofotômetro a 450 nm, com filtro de 570 nm. O aumento dos

valores de absorvância é diretamente proporcional à concentração dos biomarcadores dosados.

2.7 Determinação da creatinina urinária

Para a dosagem da creatinina urinária foi realizada a centrifugação da amostra e após foi realizada a diluição 1:25 da amostra de urina com água destilada. Foi realizada por método cinético, onde foi realizado o preparo do reagente de trabalho (4 partes de tampão com 1 parte de ácido pícrico) e realizada a homogeneização. É utilizado 1,0mL de reagente de trabalho e 0,1 de amostra. O resultado das absorvâncias deve ser multiplicado por 25. Foi utilizado o kit da Interkit®. Essa dosagem foi utilizada para ajuste dos biomarcadores pelo valor da creatinina urinária.

2.8 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e frequência relativa em porcentagem. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foram usados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher, conforme frequências esperadas. As variáveis contínuas foram avaliadas primeiramente quanto a normalidade, usando teste de normalidade de Shapiro-Wilk, bem como analisando gráficos Q-Q, histogramas e medidas de dispersão. Variáveis consideradas normais foram apresentadas como média \pm desvio e não normais como mediana e amplitude interquartil.

Para variáveis contínuas normais, as comparações entre três grupos (Controle, INN e Sepse) foi através do teste one-way ANOVA, e para as comparações múltiplas entre os grupos em casos significativos ($p < 0,05$) foi usado o pós-teste de Tukey. Para variáveis contínuas não normais, foi usado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$. Os dados foram analisados pelo software IBM SPSS Statistics para Macintosh (Versão 23.0. Armonk, NY: IBM Corp).

3. RESULTADOS

Em relação do peso ao nascer foi possível observar que houve diferença significativa ($p=0,001$) entre o peso ao nascimento entre os grupos INN com sepse, $1483g \pm 604$ e $1816g \pm 897$, respectivamente. Em relação ao sexo, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 1).

O grau de prematuridade apresentou significância estatística quando relacionado com o INN/SEPSE, sendo $p=0,007$, onde foi possível observar que a maioria do RNs do grupo controle apresentaram prematuridade tardia. As variáveis como classificação PESO/IG ($p=0,350$), via de parto ($p=0,785$), asfixia/anóxia perinatal ($p=0,976$) também não apresentaram significância estatísticas quando comparadas aos grupos INN/SEPSE.

Em relação ao tempo de internação e os grupos INN/SEPSE foi possível observar que o grupo INN apresentou 12 (60%) e o grupo sepse 14 (70%) apresentou tempo de internação superior a 30 dias, onde obteve significância estatística nessa relação em que $p < 0,001$. Além desta variável, outras também apresentaram uma boa significância estatística como ventilação mecânica ($p=0,004$), intubação ($p < 0,001$), reanimação na sala de parto ($p=0,008$).

O diagnóstico da LRA pelo KDIGO neonatal apresentou ($p=0,002$) sendo estatisticamente significativo, onde 4 (20%) com INN tiveram LRA detectada pelo KDIGO baseado na creatinina sérica e 7 (35%) com sepse tiveram a LRA.

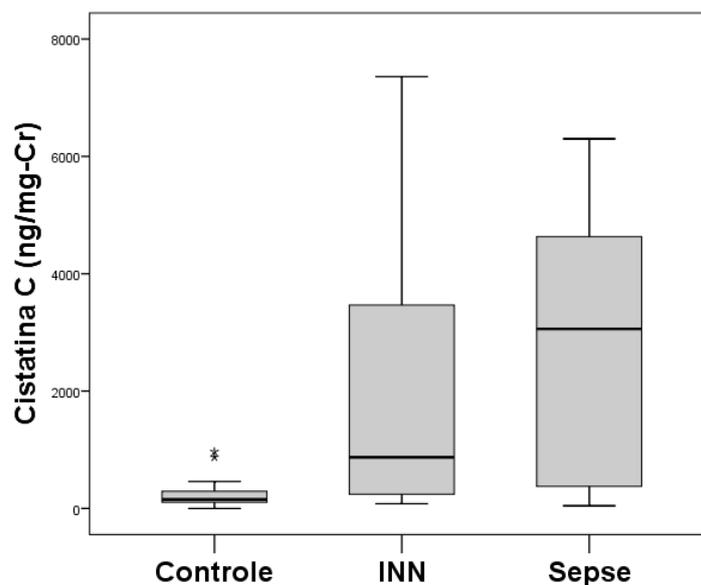
Tabela 1. Avaliação da associação entre os grupos de neonatos com INN, Sepse e controle com as variáveis idade e clínicas dos recém-nascidos.

	INN/SEPSE			p*
	Controle (n=24)	INN (n=20)	Sepse (n=20)	
PESO AO NASCIMENTO	2334 ± 537	1483 ± 604	1816 ± 897	0,001 ^A
SEXO				0,560
Feminino	5 (20,8)	7 (35)	5 (25)	
Masculino	19 (79,2)	13 (65)	15 (75)	
GRAU DE PREMATURIDADE				0,007
EXTREMA	0 (0)	8 (40)	6 (30)	
MODERADA	5 (20,8)	3 (15)	7 (35)	
TARDIA	19 (79,2)	8 (40)	6 (30)	
Sem Registro	0 (0)	1 (5)	1 (5)	
CLASSIFICAÇÃO PESO/IG				0,350
AIG	18 (75)	12 (60)	16 (80)	
GIG	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
PIG	5 (20,8)	8 (40)	4 (20)	
VIA DE PARTO				0,785
CES	17 (70,8)	13 (65)	15 (75)	
VAG	7 (29,2)	7 (35)	5 (25)	
ASFIXIA/ANÓXIA PERINATAL				0,976
Não	22 (91,7)	18 (90)	18 (90)	
Sim	2 (8,3)	2 (10)	2 (10)	
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO/SDR				0,032
Não	15 (62,5)	7 (35)	5 (25)	
Sim	9 (37,5)	13 (65)	15 (75)	
Internação > 30 dias				<0,001
Até 30 dias	19 (79,2)	8 (40)	4 (20)	
> 30 dias	5 (20,8)	12 (60)	16 (80)	
				0,004

Ventilação mecânica				
Não	18 (75)	7 (35)	6 (30)	
Sim	6 (25)	13 (65)	14 (70)	
Intubação				<0,001
Não	24 (100)	10 (50)	10 (50)	
Sim	0 (0)	10 (50)	10 (50)	
Reanimação na sala de parto				0,008
Não	21 (87,5)	11 (55)	9 (45)	
Sim	3 (12,5)	9 (45)	11 (55)	
IRA pelo nKDIGO				0,002
Não	24 (100)	16 (80)	13 (65)	
Sim	0 (0)	4 (20)	7 (35)	

Legenda: Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão. *Foi usado teste ANOVA para dados quantitativos com pós-teste de Tukey. A: $p < 0,05$ entre controle vs demais grupos. AIG: Adequado para idade gestacional; PIG: Pequeno para idade gestacional; GIG: Grande para idade gestacional; CES: Cesariana; VAG: Vaginal; INN: Infecção Neonatal ;IG: Idade Gestacional ;SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; IRA: Injúria Renal Aguda; nKDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes neonatal
 Fonte: Próprio autor

Figura 1. Avaliação dos níveis de Cistatina C urinária (uCysC) nos grupos de neonatos com INN e Sepses em comparação com o grupo controle



Legenda: AIQ: amplitude interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas para 3 grupos. * $p < 0,05$ entre controle vs demais grupos (INN e sepses).

Fonte: Próprio autor

O grupo INN apresentou níveis médios de 872,29 ng/mg-Cr (242,5 - 3467,64), sepses 3058,93 ng/mg-Cr (376,18 - 4631,75) quando comparado ao controle 152,19 ng/mg-Cr (106,35 - 291,86). Esses dados apresentaram significância estatística com $p < 0,001$ (Figura 1).

4. DISCUSSÃO

O comprometimento renal nas infecções neonatais e na sepse pode estar relacionado a danos glomerulares e tubulares, levando a uma Injúria Renal Aguda. No entanto, a detecção precoce da IRA é um desafio devido às limitações dos biomarcadores convencionais como a sCr, pois ela é um marcador tardio. Além do que, diversos desfechos negativos podem estar associados a IRA, trazendo prejuízo a saúde dos RNs.

No presente estudo, o perfil clínico dos RNs prematuros com INN ou Sepse apresentou associação com baixo peso ao nascer, alto grau de prematuridade, presença de desconforto respiratório/SDR, maior tempo de internação (superior a 30 dias), além da necessidade de utilização de ventilação mecânica, assim como intubação. Por fim, maior risco de desenvolvimento de IRA. Essa diversidade de complicações observadas nos RNs diante da presença de infecção ocorre porque a infecção durante o período neonatal é uma grave condição que pode afetar várias partes do corpo, incluindo a corrente sanguínea, pulmões, cérebro e outros órgãos.

A infecção neonatal pode causar a perda de peso em recém-nascidos de várias maneiras, por exemplo, o aumento do metabolismo, uma vez que durante a infecção, o metabolismo dos RNs pode ser acelerado como parte da resposta do sistema imunológico à infecção, assim como o aumento da temperatura corporal o que pode levar a uma maior perda de líquidos e aumento da transpiração, o que pode resultar em perda de peso. Também a infecção pode causar estresse e inflamação no corpo dos RNs, o que pode afetar negativamente o seu estado nutricional. Além desses fatores, o estresse e a inflamação também podem causar uma diminuição na síntese de proteínas e no armazenamento de gordura, o que pode levar à perda de peso. Por isso, a associação infecção e baixo peso não foi uma surpresa nos resultados aqui apresentados.

É importante notar que a gravidade da perda de peso em RNs com infecção neonatal pode variar dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da idade gestacional dos RNs, do estado de saúde geral e de outros fatores.

A infecção neonatal pode comprometer os pulmões desencadeando pneumonia, síndrome do desconforto respiratório (SDR), lesões pulmonares e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). No caso da Síndrome do desconforto respiratório (SDR), avaliado aqui no trabalho, predispõe a uma condição em que os pulmões dos RNs prematuros não estão completamente desenvolvidos, levando a dificuldade respiratória, além da necessidade de utilização de ventilação mecânica, assim como intubação. Além disso,

a sepse ou infecção neonatal em si pode agravar a SDR, tornando a respiração ainda mais difícil para o recém-nascido.

Esses dados corroboram com os resultados descritos por ELMAS; TABEL; ELMAS (2013), onde metade dos RNs necessitou de intubação e de ventilação mecânica. Supõe-se em parte que a piora em todas as variáveis clínicas no RN com infecção se deva ao processo inflamatório instalado na INN ou na Sepse, o qual exacerba a liberação de citocinas inflamatórias, desencadeando alterações sistêmicas, principalmente no sistema respiratório dos RNs, levando-os a utilização de suportes respiratórios. Entretanto, vale ressaltar que a associação entre infecção e necessidade de suporte ventilatório nem sempre é observada, por exemplo, no estudo de Abdelaal e colaboradores (2017) não houve relação significativa entre a presença de infecção e a necessidade de ventilação mecânica.

Os rins são órgãos vitais do sistema urinário que têm a função de filtrar o sangue, remover resíduos e excesso de líquidos do corpo, e ajudar a regular o equilíbrio eletrolítico do organismo. A infecção neonatal e a sepse provocam uma resposta inflamatória sistêmica exagerada do organismo em resposta à infecção, levando à diminuição do fluxo sanguíneo para os rins. A redução do fluxo sanguíneo pode resultar em diminuição da função renal, causando uma condição chamada de injúria renal aguda. Além disso, a infecção pode causar danos diretos aos tecidos dos rins, comprometendo ainda mais a sua função.

A injúria renal aguda causada pela infecção pode se manifestar como diminuição na produção de urina, aumento dos níveis de creatinina no sangue (que é um marcador de função renal), desequilíbrio eletrolítico e acúmulo de fluidos no corpo. Em casos graves, a lesão renal aguda pode evoluir para insuficiência renal, que é uma condição grave que requer tratamento médico imediato.

Entretanto, embora a creatinina seja frequentemente usada para avaliar a função renal em RNs, é importante ter em mente suas limitações, como a influência da idade gestacional e pós-natal, a flutuação rápida nos níveis, a falta de normas específicas, a presença de doenças como infecção e a existência de outros marcadores mais precisos. Sendo assim, a interpretação dos resultados dos testes de creatinina em recém-nascidos deve ser feita com cuidado, levando em consideração o contexto clínico e outros fatores.

Portanto, decidiu-se pela cistatina C, a qual é uma proteína produzida constantemente em todas as células nucleadas do corpo, e é filtrada pelos glomérulos dos rins e excretada na urina sem ser reabsorvida ou secretada nos túbulos renais. A dosagem da cistatina C no sangue é utilizada como um marcador indireto da função renal, sendo um

indicador sensível da taxa de filtração glomerular (TFG), que é uma medida da eficiência dos rins em filtrar o sangue. Também a cistatina C tem sido indicada como uma alternativa aos marcadores convencionais de função renal, como a creatinina e a ureia, que podem ter limitações em pacientes idosos, RNs, obesos, ou com doenças que afetam a massa muscular, como a desnutrição ou a sarcopenia.

Com relação a dosagem de biomarcadores, no presente estudo, os níveis de uCysC estiveram aumentados no grupo INN e Sepse quando comparados ao grupo controle, que corroborou com o estudo de Fang e colaboradores (2018), que também demonstrou uma associação significativa entre níveis elevados de uCysC e sepsis. A semelhança do estudo descrito anteriormente, Li e colaboradores (2013), também demonstram níveis altos de uCysC no grupo com infecção.

Nosso estudo também constatou a elevação dos níveis de uCysC nos RNs prematuros que apresentaram IRA, fato que corroborou com os estudos de Khosravi e colaboradores (2018) e Fang e colaboradores (2020), que obtiveram o valor da média de uCysC e uNGAL elevadas nos pacientes que apresentaram IRA. É notório que a utilização desses biomarcadores preditores de IRA podem contribuir na avaliação do dano renal desses recém-nascidos prematuros que apresentam uma maior predisposição para o desenvolvimento de IRA.

Portanto, RNs com INN ou Sepsis podem apresentar elevação dos títulos de uCysC na urina devido a injúria renal, desencadeada possivelmente pelo processo infeccioso. Além disso, a dosagem de uCysC pode ser útil na detecção precoce de disfunção renal e quem sabe no futuro na monitorização da progressão de doenças renais crônicas e na avaliação da resposta ao tratamento, no entanto, é importante ressaltar que a dosagem da uCysC deve ser interpretada em conjunto com outros dados clínicos e exames complementares para uma avaliação completa da função renal.

A utilização desses biomarcadores pode gerar impactos positivos, além disso podem ser desenvolvidas estratégias para diminuir a incidência de IRA. A CysC tem como vantagem ser completamente reabsorvida, sem ser secretada, e não sofre influência significativa das variáveis sexo, idade, raça ou massa muscular. A sua implementação nos serviços de saúde garantiria uma detecção em tempo hábil da injúria renal aguda, os biomarcadores não convencionais não apresentam o poder de predição que a CysC oferece. Destaca-se a dosagem desses biomarcadores a partir de amostras de urina na população de recém-nascidos prematuros, devido a ser uma coleta indolor, que não traz riscos a essa população, além de que o volume necessário para realizar o ensaio é

pequeno. Por meio da precocidade na detecção da IRA pelos biomarcadores é possível que sejam elaboradas estratégias para diminuição da incidência de mal prognóstico nos RNs prematuros com INN e Sepsis.

Com relação as limitações, esses biomarcadores ainda não são incluídos na rotina laboratorial devido ao seu alto custo. A CysC não tem especificidade para distinguir IRA de Doença renal crônica (DRC), há atraso do aumento dos seus níveis e é considerado marcador de TFG, em vez de um biomarcador de IRA primária.

5. CONCLUSÃO

Baseado no exposto nesta pesquisa é possível estimar que num futuro próximo a utilização desse biomarcador preditivo de IRA, pode vir a contribuir no diagnóstico desta patologia, sobretudo nos grupos INN e Sepsis, que são vulneráveis e devido ao estado de prematuridade, levando a uma maior predisposição do desenvolvimento de IRA.

REFERÊNCIAS

ABDELAAL N.A.; SHALABY S.A.; KHASHANA A.K; ABDELWAHAB A.M. Serum cystatin C as an earlier predictor of acute kidney injury than serum creatinine in preterm neonates with respiratory distress syndrome. **Saudi J Kidney Dis Transpl.** v.28, n.5, p.1003-1014, 2017. . Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937056/> Acesso em: 26 fev. 2023.

BRASIL. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Infecção Neonatal Tardia. Fortaleza: **ProdMED-Neo.033, R.1**, 2019. Disponível em:<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acao-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatalogia/pro-med-neo-033-r1-infeccao-neonatal-tardia.pdf/view> Acesso em: 09 mar. 2023.

BRASIL. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Lesão Renal Aguda Neonatal. Fortaleza: **ProdMED-Neo.037, V.3**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acao-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatalogia/pro-med-neo-037-v3-lesao-renal-aguda-neonatal.pdf/view> Acesso em: 09 mar. 2023.

CLETO-YAMANE, T. L.; GOMES, C. L. R.; SUASSUNA, J. H. R.; NOGUEIRA, P. K. . Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. **J. Bras. Nefrol.**, v. 41, n. 2, p. 275-283, 2019 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200275&lng=en&nrm=iso . Acesso em: 17 set. 2019.

CRUMP, C.; SUNDQUIST J.; WINKLEBY, M. A.; SUNDQUIST, K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. **BMJ**, v.365, n.1, p.1346, 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.11346> . Acesso em: 24 set. 2019.

ELMAS A.T; TABEL Y; ELMAS O.N. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. **Pediatr Nephrol.** v.28, n.3, p.477-484, 2013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070277/> Acesso em: 26 fev. 2023.

FARIAS FILHO, F. T. de; MALAFAIA, M. C. S.; MARTINS, E. T.;. Acute kidney injury diagnosis in Intensive Care Units: biomarkers or Information?. **J. Bras. Nefrol.**, v. 39, n. 1, p. 95-96, 2017 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000100095&lng=en&nrm=iso . Acesso em: 16 set. 2019.

FILHO, José Damião da Silva; SILVA, Francisco Wanderlei de Lima; MELO, Anielle Tor-res; PINHO, Lucimary Leite de; SOUSA, Rosângela Lima, RAMALHO, Ane Kelly Lima; LEITE, Ana Caroline Rocha de Melo; ELIAS, Darcielle Bruna Dias; NUNES, Rodolfo de Melo. O impacto da pandemia da covid-19 na saúde mental de estudantes universitários. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v.27, n.2, p.574-592, 2023. <http://dx.doi.org/10.25110/arqsaude.v27i2.2023-003>.

FREIRE, K. M. S.; BERSOLIN, N. L.; FARAH, A. C. F.; CARVALHO, F. L. C.; GÓES, J. E. C. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 22, n. 2, p. 166-174, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000200011&lng=en&nrm=iso. Acesso em 16 set. 2019.

KDIGO. Kidney Disease; Improving Global (KDIGO) Outcomes Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl.** v.2, n.1, p. 1-138, 2012. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> Acesso em: 16 out. 2019.

KHOSRAVIN; ZADKARAMI M; CHOBDAR F; HOSEINI R; KHALESIN; PANAHIP; KARIMI A. The Value of Urinary Cystatin C Level to Predict Neonatal Kidney Injury. **Curr Pharm Des.** v.24, n.25, p. 3002-3004, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227813/> Acesso em: 26 fev. 2023.

LEVI, T. M.; SOUZA S. P. de; MAGALHÃES, J. G. de; CARVALHO, M. S. de; CUNHA, A. L. B.; DANTAS, J. G. A. O. de; CRUZ, M. G.; GUIMARÃES, Y. L. M.; CRUZ, C. M. S. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto a capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 25, n. 4, p. 290-296, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2013000400290&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 16 set. 2019.

LI, Y. et al. Impact of sepsis on the urinary level of interleukin-18 and cystatin C in critically ill neonates. *Berlin: Pediatr Nephrol*, v. 28, n. 1, p. 135-144, 2013. Disponível em: <https://link.gale.com/apps/doc/A335070829/AONE?u=capes&sid=AONE&xid=039634b7>. Acesso em: 06 mar. 2021.

LI, Y.; FU, C.; ZHOU, X.; XIAO, Z.; ZHU, X.; JIN, M.; LI, X.; FENG, X. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. **Pediatr Nephrol**, v.27, n.5, p. 851-860, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228436>. Acesso em: 16 set. 2019.

LIANG L.D; KOTADIA N; ENGLISH L; KISSOON N; ANSERMINO J.M; KABAKYENGA J. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis or serious infections in developing countries: a systematic review. **Front Pediatr.** v.6, p.277, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356806/> Acesso em: 11 dez. 2022.

LIN, X.; YUAN, J.; ZHAO, Y.; ZHA, Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. **Journal Nephrology**, v.28, n.1, p. 7-16, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322238/>. Acesso em: 15 set. 2019.

PEERAPORN RATANA S; MANRIQUE-CABALLERO C.L; GÓMEZ H; KELLUM J.A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney Int.**, v.96, n. 5, p.1083-1099, 2019.

SINGER M; DEUTSCHMAN C. S; SEYMOUR C.W; SHANKAR-HARI M; ANNANE D; BAUER M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA.** v.315: p. 801–10, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/> Acesso em: 11 dez. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. **Documento Científico.** Departamento Científico de Neonatologia. v.1, n.2, p. 1-6, 2017. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient__Prevencao_da_prematuridade.pdf . Acesso em: 23 set. 2019.

SOUZA, S. P. de; MATOS, R.S.; BARROS, L. L.; ROCHA, P. N. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. **J. Bras. Nefrol.**, v. 36, n. 4, p. 469-475, 2014 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002014000400469&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 16 set. 2019.

VIANA T.P.; ANDRADE I. S. N. de; LOPES A. N. M; Desenvolvimento cognitivo e linguagem em prematuros. **Audiology - Communication Research (ACR)**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2014 .Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/acr/v19n1/2317-6431-acr-19-1-0001.pdf> . Acesso em: 23 set. 2019.

WENTOWSKI C.; MEWADA N.; NIELSEN N.D. Sepsis in 2018: a review. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine.** v.7,n.1, p.6-13, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029918302558> Acesso em: 14 out. 2019.