



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

JOYCILENE DA SILVA BARBOSA

**USO DOS BIOMARCADORES: MOLÉCULA DE LESÃO RENAL URINÁRIA-1,
CISTATINA C, LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA E
SYNDECAN-1 PARA AVALIAÇÃO DE POSSÍVEIS ALTERAÇÕES RENAIIS EM
RECÉM NASCIDOS COM OU SEM SEPSÉ**

FORTALEZA

2021

JOYCILENE DA SILVA BARBOSA

USO DOS BIOMARCADORES: MOLÉCULA DE LESÃO RENAL URINÁRIA-1,
CISTATINA C, LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA E
SYNDECAN-1 PARA AVALIAÇÃO DE POSSÍVEIS ALTERAÇÕES RENAIIS EM RECÉM
NASCIDOS COM OU SEM SEPSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestra em Patologia. Área de concentração: Doenças Onco-hematológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

Coorientadora: Profa. Dra. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B198u Barbosa, Joycilene da Silva.
Uso dos biomarcadores : molécula de lesão renal urinária-1, cistatina c, lipocalina associada à gelatinase neutrofílica e syndecan-1 para avaliação de possíveis alterações renais em recém nascidos com ou sem sepse / Joycilene da Silva Barbosa. – 2021.
74 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

Coorientação: Profa. Dra. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado.

1. Injúria renal aguda. 2. Sepse. 3. Prematuro. 4. Recém-nascido. 5. Biomarcadores. I. Título.

CDD 571.9

JOYCILENE DA SILVA BARBOSA

USO DOS BIOMARCADORES: MOLÉCULA DE LESÃO RENAL URINÁRIA-1,
CISTATINA C, LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA E
SYNDECAN-1 PARA AVALIAÇÃO DE POSSÍVEIS ALTERAÇÕES RENAIIS EM RECÉM
NASCIDOS COM OU SEM SEPSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestra em patologia. Área de concentração: Doenças Onco-hematológicas.

Aprovada em: 30/03/2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado (Coorientadora)
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus,

Pelo Seu imenso amor e cuidado dispensado
sobre mim, dando-me forças para seguir
adiante mesmo nas dificuldades.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por Sua tão grande bondade e pelo zelo que tem sobre minha vida. Por ter me dado a oportunidade de passar na seleção para o Mestrado, concretizando um sonho antigo. Sem Ele nada disso seria possível.

Aos meus pais, José Ribamar e Aurilene, ao meu irmão Jedaías e demais familiares, como avós, tios e primas pelas orações contínuas, principalmente nos meus momentos de ansiedade, preocupação e sobrecargas. Agradeço porque sempre me incentivaram e se doaram por mim, a fim de que eu alcançasse meus objetivos.

Ao meu namorado, André por sua tamanha compreensão e paciência, desde o período em que eu ainda estava estudando para a seleção e principalmente durante o mestrado, quando meu tempo era todo controlado e cheio de atividades da pós-graduação. Mesmo assim, nunca deixou de me apoiar e de estar ao meu lado.

À minha orientadora, professora Romélia, por sempre confiar em mim e nunca desistir, mesmo quando eu estava triste, ansiosa e nos meus momentos de desânimo. Serei eternamente grata, pois sei que além de professora, ganhei uma amiga e conselheira em todos os aspectos.

Aos meus amigos, por me entenderem quando eu não podia sair e pelos conselhos de ânimo que sempre me ajudavam.

Aos meus colegas do mestrado e do laboratório, pelos desabafos compartilhados, histórias de vida, pelas muitas experiências vividas e abraços trocados, especialmente minha amiga Rosângela que muito tem me auxiliado desde o início da pós-graduação e minhas amigas Amanda e Suzzy, pelo auxílio nas análises dos prontuários.

A todos os professores com quem tive a oportunidade de conviver no mestrado, bem como professor Geraldo e minha coorientadora, professora Rosângela, por todo apoio técnico e sugestões concedidas de ambos.

À parceria realizada com o Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica, representado pelas professoras Alice e Elizabeth e Gdayllon por todo seu tempo e apoio nas realizações dos experimentos e na estatística. Ao professor Thiago e professor Ramon, por todas as orientações e auxílio fornecido. Bem como, à Paula, Nicole, Mateus e Mac Dionys pela enorme participação nos protocolos.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Patologia, representada pela professora Cristiane e pela Valéria, que inúmeras vezes me auxiliaram, mesmo fora do horário de trabalho.

A todos os profissionais que compõem a equipe médica do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC) pela valiosa colaboração na realização dessa pesquisa, bem como toda a equipe do setor de arquivos, por prontamente me receberem e por toda orientação e auxílio fornecidos nas buscas e análises dos prontuários.

Aos membros da banca examinadora pelo tempo e esforço dispensado em ler minha dissertação e pelas ricas sugestões e contribuições para aperfeiçoar a mesma.

À CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio, o que me possibilitou a realização desta pesquisa e a concretização de mais um sonho.

Aos irmãos da minha igreja, pelas orações, direcionamento, visitas e por todo auxílio prestado durante esse tempo, principalmente quando eu mais precisei.

A todos que direta ou indiretamente me auxiliaram para que esse objetivo fosse alcançado.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”. (Cora Coralina)

RESUMO

Alterações renais são frequentes e com alta taxa de mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (nUTI). Podem ser desencadeadas por sepse ou outras infecções, sobretudo em prematuros, em que os marcadores tradicionais, como creatinina sérica (sCr) e débito urinário apresentam limitações no diagnóstico. Assim, o estudo teve como objetivo identificar os biomarcadores molécula de lesão renal urinária-1 (uKIM-1), cistatina c urinária (uCysC), lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica e urinária (sNGAL e uNGAL) e syndecan-1 no diagnóstico precoce de lesão renal em recém nascidos (RN) prematuros com infecção neonatal, incluindo sepse. É um estudo observacional e analítico, com 62 RN (24 com infecção neonatal, 11 com sepse e 27 do grupo controle) de nUTI, Unidades de Médio Risco e Alojamento Conjunto do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), realizado entre agosto de 2019 e setembro de 2020. Através de amostras de soro e de urina, foram realizadas dosagens dos biomarcadores por elisa sanduíche e comparadas à determinação de injúria renal aguda (IRA) pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) neonatal, pelo débito urinário. Não foi constatada IRA em nenhum dos participantes através do KDIGO neonatal e os níveis dos biomarcadores foram: uCysC ng/ml: 0,64 (0,2 - 2,29); sNGAL ng/ml: 0,85 (0,4 - 1,39); Syndecan-1 ng/ml: 17,53 (12,54 - 25,85); uKIM-1 ng/ml: 0,31 (0,17 - 0,83); uNGAL ng/ml: 3,14 (1,74 - 5,51); CysC (ng/mg-cr): 4,78 (1,9 - 25,63); NGAL (ng/mg-cr): 27,81 (14,29 - 58,98) e KIM-1 (ng/mg-cr): 3,32 (1,59 - 7,24). uCysC e uNGAL foram significativos para lesão renal no grupo doente, indicando lesão renal, mesmo antes de ser detectada IRA pelo KDIGO neonatal. Dentre as características demográficas e clínicas dos RN, esteve a presença de infecção neonatal ou sepse (associada a uCysC [ng/mg-cr] e uNGAL [ng/mg-cr]), representada, respectivamente, pelos valores: 8,54 (2,97 - 30,07) no grupo infecção neonatal, 12,46 (2,09 - 47,1) no grupo sepse, com $p=0,001$; 35,05 (21,65 - 59,32) para infecção neonatal, 54,69 (16,49 - 74,25) na sepse, com $p=0,009$. Outro achado na população de estudo foi o tempo de internação superior a 30 dias (também associado a uCysC [ng/mg-cr] e uNGAL [ng/mg-cr]), em que na curva operador do receptor (ROC), a área sob a curva (AUC) foi, respectivamente: $AUC=0,778$; $p=0,018$; $AUC=0,722$; $p=0,059$; e quando combinados, $AUC=0,783$; $p=0,016$, demonstrando importante associação com o prognóstico dos RN do grupo doente.

Palavras-chave: Injúria renal aguda. Sepse. Prematuro. Recém-nascido; Biomarcadores.

ABSTRACT

Renal changes are frequent and have a high mortality rate in the Neonatal Intensive Care Unit (nUTI). They can be triggered by sepsis or other infections, especially in premature infants, in which traditional markers, such as serum creatinine (sCr) and urinary output have limitations in the diagnosis. Thus, the study aimed to identify the urinary kidney injury molecule-1 (uKIM-1), cystatin and urinary cystatin (uCysC), lipocalin associated with serum and urinary neutrophilic gelatinase (sNGAL and uNGAL) and syndecan-1 in early diagnosis of kidney damage in premature newborn (NB) with neonatal infection, including sepsis. It is an observational and analytical study, with 62 newborn (24 with neonatal infection, 11 with sepsis and 27 from the control group) of nUTI, Medium Risk Units and Joint Accommodation of the General Hospital Dr. César Cals (HGCC), carried out between August 2019 and September 2020. Through serum and urine samples, biomarkers were measured by sandwich elisa and compared to the acute kidney injury (AKI) determination: Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) neonatal, by urine output. No AKI was found in any of the participants through the neonatal KDIGO and the levels of the biomarkers were: uCysC ng / ml: 0.64 (0.2 - 2.29); sNGAL ng / ml: 0.85 (0.4 - 1.39); Syndecan-1 ng / ml: 17.53 (12.54 - 25.85); uKIM-1 ng / ml: 0.31 (0.17 - 0.83); uNGAL ng / ml: 3.14 (1.74 - 5.51); CysC (ng / mg-cr): 4.78 (1.9 - 25.63); NGAL (ng / mg-cr): 27.81 (14.29 - 58.98) and KIM-1 (ng / mg-cr): 3.32 (1.59 - 7.24). uCysC and uNGAL were significant for kidney damage in the sick group, indicating kidney damage, even before AKI was detected by the neonatal KDIGO. Among the demographic and clinical characteristics of the newborns was the presence of neonatal infection or sepsis (associated with uCysC [ng/mg-cr] and uNGAL [ng/mg-cr]), represented, respectively, by the values: 8.54 (2.97 - 30.07) in the neonatal infection group, 12.46 (2.09 - 47.1) in the sepsis group, with $p=0.001$; 35.05 (21.65 - 59.32) for neonatal infection, 54.69 (16.49 - 74.25) for sepsis, with $p=0.009$. Another finding in the study population was the length of hospital stay longer than 30 days (also associated with uCysC [ng/mg-cr] and uNGAL [ng/mg-cr]), in which in the receiver operator curve (ROC), the area under the curve (AUC) was, respectively: $AUC=0.778$; $p=0.018$; $AUC=0.722$; $p=0.059$; and when combined, $AUC=0.783$; $p=0.016$, demonstrating an important association with the prognosis of newborns in the sick group.

Keywords: Acute Kidney Injury. Sepsis. Premature. Newborn. Biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estadiamento da IRA, conforme KDIGO.....	20
Figura 2 – Critérios KDIGO modificados (<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>).....	21
Figura 3 – Características de um marcador ideal para avaliação renal.....	23
Figura 4 – Critérios KDIGO modificados (<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>) com base no débito urinário.....	32
Figura 5 – ELISA sanduíche.....	33
Figura 6 – Fluxograma da população de estudo	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – uCysC (ng/mg-cr), uNGAL (ng/mg-cr) e tempo de permanência hospitalar.....	41
Gráfico 2 – Curva ROC de sensibilidade e especificidade de uCysC (ng/mg-cr) e uNGAL (ng/mg-cr) para melhor prognóstico por tempo de permanência hospitalar maior que 30 dias.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos RN.....	35
Tabela 2 – Intervenções clínicas, intercorrências gestacionais e dosagens dos biomarcadores.....	36
Tabela 3 – Biomarcadores e tempo de permanência hospitalar.....	37
Tabela 4 – Biomarcadores e asfixia/anóxia perinatal.....	38
Tabela 5 – Biomarcadores e infecção neonatal/sepse.....	38
Tabela 6 – Biomarcadores e uso de ventilação mecânica.....	39
Tabela 7 – Biomarcadores e DHEG/pré-eclâmpsia/HAS materna.....	39
Tabela 8 – Biomarcadores e ITU materna.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	Área sob a curva
AUC-ROC	Área sob a curva operador do receptor
AWAKEN	Incidência e Resultados da Injúria renal aguda Neonatal
CoNS	Estafilococos coagulase-negativos
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
CysC	Cistatina C
DHEG	Doença hipertensiva específica da gravidez
DRC	Doença renal crônica
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EOS	Sepse de início precoce
GBS	<i>Streptococcus</i> do Grupo B
GIG	Grande para idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HGCC	Hospital Geral Dr. César Cals
HRP	Enzima peroxidase de rábano
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
IQR	Intervalo interquartil
IRA	Injúria renal aguda
ITU	Infecção do trato urinário
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcome</i>
KIM-1	Molécula de lesão renal 1
L-FABP	Proteína de ligação de ácido graxo tipo L
LOS	Sepse de início tardio
NGAL	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica
NGAL/uCr	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica corrigida por creatinina urinária
nUTI	Unidade de terapia intensiva neonatal

PCR	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
PE	Pré-eclâmpsia
PIG	Pequeno para idade gestacional
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage</i>
RN	Recém nascido (s)
ROC	Curva operador do receptor
sCr	Creatinina sérica
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
sNGAL	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa estimada de filtração glomerular
TMB	Tetra-metilbenzidina
uCr	Creatinina urinária
uCysC	Cistatina C urinária
uKIM-1	Molécula de lesão renal urinária-1
uNGAL	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária
UTI	Unidade de terapia intensiva
UTIP	Unidade de terapia intensiva pediátrica

LISTA DE SÍMBOLOS

cc/kg/h	Centímetro cúbico por quilograma por hora
g	Gramma
h	Hora
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
m ²	Metro quadrado
mg/dl	Miligramma por decilitro
mg/L	Miligramma por litro
min	Minuto
mL	Mililitro
ml/kg/h	Mililitro por quilograma por hora
ml/min	Mililitro por minuto
ng/mg-cr	Nanogramma por miligramma por creatinina
ng/mg-uCr	Nanogramma por miligramma por creatinina urinária
ng/ml	Nanogramma por mililitro
nm	Nanômetro
O ₂	Oxigênio
pg/ml	Picogramma por mililitro
μmol/l	Micromol por litro
° C	Grau Celsius
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
±	Mais ou menos
%	Porcentagem ou por cento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Infecção neonatal	14
1.2	Sepse	14
1.2.1	<i>Sepse neonatal</i>	15
1.3	IRA	16
1.3.1	<i>Etiologia da IRA</i>	16
1.3.2	<i>Epidemiologia da IRA</i>	18
1.3.3	<i>Fisiopatologia da IRA</i>	19
1.3.4	<i>Diagnóstico da IRA</i>	20
1.4	Limitações dos biomarcadores convencionais	22
1.5	Biomarcadores não convencionais	24
1.5.1	<i>Molécula de lesão renal urinária 1</i>	24
1.5.2	<i>Cistatina C urinária</i>	25
1.5.3	<i>Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica</i>	26
1.5.4	<i>Syndecan-1</i>	27
2	OBJETIVOS	29
2.1	Objetivo geral	29
2.2	Objetivos específicos	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	Casuística	30
3.2	Local do estudo	30
3.3	Seleção da amostra	30
3.3.1	<i>Critérios de inclusão</i>	30
3.3.2	<i>Critérios de exclusão</i>	30
3.3.3	<i>Grupo controle</i>	30
3.4	Coleta de dados e amostras	30
3.5	Dados clínicos	31
3.6	Coleta e processamento de amostras biológicas	31
3.7	Análise laboratorial	31
3.8	Classificação quanto ao desenvolvimento de IRA	32
3.9	Quantificação de uKIM-1, uCysC, sNGAL, uNGAL e syndecan-1	32
3.10	Análise estatística	33
3.11	Aspectos éticos	34

4	RESULTADOS.....	34
5	DISCUSSÃO.....	42
6	CONCLUSÕES.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE A (TERMO DE CONSENTIMENTO).....	62
	APÊNDICE B (INTRUMENTO DE COLETA DE DADOS).....	66
	ANEXO A (COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À REVISTA).....	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 Infecção neonatal

As infecções frequentes em RN gravemente enfermos somados à exposição de medicamentos nefrotóxicos são alguns dos fatores com maior risco de levar ao desenvolvimento de IRA nessa população (LIBORIO; BRANCO; BEZERRA, 2014).

Liborio e colaboradores (2012), através de um modelo de regressão múltipla utilizando manifestações clínicas e características laboratoriais de admissão hospitalar, demonstraram em seu estudo que as infecções bacterianas secundárias foram substancialmente mais frequentes em crianças com IRA do que naquelas que não possuíam a lesão (32,8 versus 10,1%, $p=0,003$), estando assim, dentre os fatores de risco independentes para IRA.

A causa da morte para pacientes com diagnóstico de IRA pode não ser a mesma que ocasionou a própria lesão. Assim, a taxa de mortalidade depende de outras condições associadas, como por exemplo, insuficiência de outros órgãos e particularmente infecção grave, asfixia no nascimento e insuficiência cardíaca (VACHVANICHSANONG et al, 2012).

Um estudo feito nos Estados Unidos em 2015 relatou a incidência cumulativa de IRA no 15º dia de vida, na qual RN com IRA apresentaram menor peso corporal, idade gestacional (IG) mais jovem e eram mais vulneráveis a ter infecções positivas para cultura em comparação com aqueles RN sem IRA (ASKENAZI et al, 2015).

Felipin (2017) referiu que 60% das mães dos RN com IRA, em algum período da gestação foram acometidas por infecções, quer fossem associadas ao trato urinário, estratégias para prevenção de parto prematuro ou até mesmo líquido amniótico. Foi verificada também uma prevalência de 40% de infecção do trato urinário (ITU) a partir de dados de prontuários. Já um estudo realizado na Paraíba a partir de prontuários de 100 gestantes encontrou uma prevalência de 29% de ITU (NASCIMENTO; OLIVEIRA; ARAÚJO, 2011).

Inúmeros são os fatores que contribuem para o alto risco de IRA em RN prematuros, porém ocupando a primeira posição está o fato de que essa população pode sofrer insultos no decorrer da vida intrauterina devido a infecções, medicação materna, insuficiência placentária e retardo de crescimento intrauterino (BOLAT et al, 2013).

1.2 Sepses

A sepsis não é especificamente uma doença, porém uma síndrome que compreende

uma fisiopatologia que não está totalmente elucidada, podendo ser identificada por uma diversidade de sinais e sintomas clínicos em pacientes suspeitos de infecção. Já o choque séptico é um subconjunto da sepse, em que anormalidades circulatórias e metabólicas ou celulares subjacentes possuem capacidade de aumentar consideravelmente a mortalidade (SINGER et al, 2016).

Mais da metade dos pacientes com sepse desenvolvem IRA associada à sepse ou IRA séptica, apresentando assim uma elevação de seis a oito vezes no risco de mortalidade hospitalar (LEE et al., 2018).

1.2.1 Sepse neonatal

Sepse neonatal é definida por uma infecção que ocorre dentro do período neonatal, ou seja, nos primeiros 28 dias de vida de RN a termo até 4 semanas após a data prevista do parto em prematuros. A mesma permanece sendo uma consequência grave, majoritariamente entre prematuros com muito baixo peso ao nascer (menor que 1500g). Pode ser estratificada em precoce e tardia, a depender do tempo de infecção e do modo de transmissão presumido (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013; RUSSELL, 2015).

Entende-se por sepse de início precoce (EOS) a que ocorre antes de 72 horas de idade, em que infecção focal mais comum é a pneumonia. Estudo realizado no Reino Unido aponta que os organismos causadores de sepse precoce são *Streptococcus* do Grupo B (GBS) predominantes e em sequência isolados Gram-negativos, principalmente *Escherichia coli* e outros estreptococos e *Staphylococcus aureus* (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013; RUSSELL, 2015).

Já sepse de início tardio (LOS) é descrita como infecção que ocorre após 72 horas de idade, atribuída a patógenos adquiridos no pós-natal. Ocorre em grande parte nos prematuros (com menos de 37 semanas de gestação) e com baixo peso ao nascer (menos de 2500 g) (RUSSELL, 2015). Os patógenos mais frequentes, segundo pesquisa no Reino Unido, incluem estafilococos coagulase-negativos (CoNS) em cerca de 50% de todos os casos de sepse tardia. Em sequência estão *S. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus* e *Enterobacteriaceae*, na qual geralmente a meningite está mais relacionada à sepse tardia (RUSSELL, 2015). É importante ressaltar que os fatores de risco para sepse neonatal abrangem desde fatores maternos, do hospedeiro neonatal à virulência do organismo infectante (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013).

Fazem parte dos sinais clínicos da sepse neonatal febre, hipotonia e convulsões,

irritabilidade e letargia, dificuldade respiratória, icterícia idiopática, sintomas gastrintestinais, além de taquicardia, intolerância ao leite e sinais de sangramento (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012; RUSSELL, 2015). Já a IRA associada à sepse, por sua vez, é uma manifestação sistêmica da sepse após exposição a antígenos estranhos, como vírus ou bactérias, que compreende uma síndrome caracterizada pela sepse-3, além da presença da própria IRA (JANG; RABB, 2015; LEE et al., 2018).

No diagnóstico laboratorial da sepse estão inclusos a realização de hemocultura e hemograma (SIMONSEN et al, 2014). Na maioria das vezes, aspirados gástricos, culturas de superfícies do corpo e urina não possuem valor diagnóstico para sepse precoce (POLIN, 2012). É importante lembrar que reagentes de fase aguda, tais como procalcitonina (PCT) e proteína C reativa (PCR) estão sendo comumente utilizados para auxiliar no diagnóstico de RN com suspeita de sepse (SIMONSEN et al, 2014).

Como a sepse está comumente associada à IRA, que é um importante fator de risco para mortalidade, torna-se extremamente importante o diagnóstico imediato da sepse para que seja estabelecido um tratamento adequado (LEE et al., 2018).

1.3 IRA

A IRA, denominada anteriormente de insuficiência renal aguda, é descrita como um comprometimento repentino da função renal, associado a um aumento agudo e reversível nos níveis de sCr, acompanhados ou não da diminuição do débito urinário, gerando desequilíbrio no balanço de fluidos, eletrólitos e resíduos (JETTON; ASKENAZI, 2014; LIBORIO; BRANCO; BEZERRA, 2014; TIMOVSKA; JORDANOVA; BABINKOSTOVA, 2019).

Trata-se de um distúrbio complexo, que varia de lesão leve e reversível a dano grave e irreversível, levando à perda permanente da função renal. Nesse último caso, normalmente exige diálise peritoneal, terapia de substituição renal ou hemodiálise (JETTON; ASKENAZI, 2014; LIBORIO; BRANCO; BEZERRA, 2014; LEE et al., 2018).

1.3.1 Etiologia da IRA

Na maioria dos casos a IRA é multifatorial, podendo ser classificada em pré-renal, causada por contração da artéria renal, hipovolemia ou vasodilatação, que pode gerar o declínio da perfusão glomerular pela redução do volume circulatório sem alterações renais.

Esse subtipo pode ser observado na sepse ou na diminuição da pressão oncótica da hipoalbuminemia e até mesmo na síndrome do compartimento abdominal. A forma renal pode ser causada por todos os tipos de doenças renais, o que inclui glomerulares, capilares, nefrite intersticial aguda, necrose tubular aguda e doenças renais vasculares (NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017; CAO et al, 2013; CLETO-YAMANE et al, 2019).

A IRA pós-renal, por sua vez, pode ser causada por obstruções intrínsecas, tais como bolas de fungos, compressão extrínseca, como em tumores e por fatores congênitos de obstrução no trato urinário. Pode ocorrer ainda devido a fatores pós-natais, que incluem estenoses uretrais por cateterismo traumático da bexiga e catéteres urinários com defeito (NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017).

A IRA pediátrica é mais frequente em crianças hospitalizadas, estando relacionada a diversos fatores de riscos. As causas mais comuns incluem isquemia renal, sepse e nefrotoxinas, apesar de que nos países em desenvolvimento, a desidratação permanece como causa considerável, podendo ser subnotificada devido às baixas taxas de triagem (GOLDSTEIN, 2011; CAO et al, 2013).

A IRA neonatal pode ser resultante de insultos nos períodos pré-natal, perinatal ou até mesmo pós-natal. Possui múltiplas causas e fatores de risco para o seu desenvolvimento, dentre eles estão peso muito baixo ao nascer (menor que 1.500 g), APGAR baixo em 5 minutos, intubação ao nascimento, duração da ventilação mecânica, sepse, assim como, medicamentos (antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, etc.), síndrome do desconforto respiratório (SDR), catéter umbilical (TIMOVSKA; CEKOVSKA; TRAJKOVSKA, 2015; NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017; MALLA et al, 2017).

Embora os RN com baixo peso ao nascer sejam mais propensos a apresentarem IRA, a incidência e o efeito da mesma nessa população ainda não estão claros. Dessa forma, deve ser dada atenção redobrada à função renal por conta da imaturidade e suscetibilidade desses RN (LEE et al., 2018; GARUNKŠTIENĖ et al, 2018).

Quanto aos subgrupos de risco, os RN podem ser estratificados, com base na IG: Pretermo, sendo menor que 37 semanas. Pretermo tardio, entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias; Pretermo moderado ou moderadamente pretermo: desde 32 semanas a 33 semanas e 6 dias; Muito pretermo: com IG de 28 semanas a 31 semanas e 6 dias; e pretermo extremo, menor que 28 semanas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Como a nefrogênese é incompleta antes das 36 semanas de gestação, a IRA possui um impacto considerável a curto e longo prazo no dano renal. Assim, devido ao nascimento prematuro, esses RN já estão “predispostos” para lesão renal ou doença renal crônica (DRC),

fazendo-se necessário o acompanhamento desses prematuros a fim de evitar complicações futuras (HANNA; ASKENAZI; SELEWSKI, 2016; LEE et al, 2018; SETHI et al, 2020).

Essa etiologia complexa e diversificada, associada a uma população heterogênea de pacientes, acaba favorecendo a evolução de IRA para DRC (ZUK; BONVENTRE, 2016).

1.3.2 Epidemiologia da IRA

Kaddourah e colaboradores (2017), em seu estudo multinacional da epidemiologia da IRA em crianças e adultos jovens em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) mostraram que a mesma ocorreu em 1/4 dos pacientes durante os primeiros 7 dias após a admissão na UTI.

A IRA é comum na nUTI e está relacionada ao aumento nas taxas de mortalidade (TIMOVSKA; CEKOVSKA; TRAJKOVSKA, 2015; KADDOURAH et al, 2017; TIMOVSKA; JORDANOVA; BABINKOSTOVA, 2019). De modo geral, baseado em estudos já publicados, a incidência de IRA neonatal varia entre 3 e 71% (JETTON et al, 2017). Carmody e colaboradores (2014) reportaram uma frequência de 39,8% de IRA em prematuros de extremo baixo peso sendo associada à elevação do índice de mortalidade e ao tempo de permanência na nUTI. Todavia, a incidência pode ser subestimada devido à detecção limitada de IRA não oligúrica em prematuros e à definição da mesma baseada em sCr (JUNG et al, 2020).

Jetton e colaboradores (2017) em seu estudo multicêntrico Incidência e Resultados da Injúria renal aguda Neonatal (AWAKEN) documentou que cerca de 30% dos RN doentes admitidos na nUTI desenvolvem IRA, e que a mesma está associada à morbimortalidade independente de diversos fatores de confusão.

Youssef e colaboradores (2015), em seu estudo, demonstraram a forma pré-renal como a mais encontrada, apresentando fatores contribuintes variáveis, dentre os quais ventilação mecânica e sepse foram as mais frequentes.

Recentemente também foram propostas as Terceiras Definições de Consenso Internacional para Sepse e Choque séptico (Sepse-3), em que IRA associada à sepse, usualmente é definida como IRA com presença de sepse sem outras causas consideráveis que justifiquem a lesão ou pela presença simultânea dos critérios de KDIGO e Sepse-3 (GODIN; MURRAY; MEHTA, 2015; SINGER et al, 2016; BELLOMO et al, 2017).

1.3.3 Fisiopatologia da IRA

Tradicionalmente, a IRA é reconhecida e diagnosticada por dano estrutural e comprometimento da função renal, porém é também uma condição inflamatória. Portanto, compreender e medir os processos de inflamação na IRA pode conceder estratégias valiosas para sua previsão e avaliação (ZHANG et al, 2015). No caso da sepse, o aspecto inflamatório da sua patogênese também é o principal fator prejudicial (PLOTNIKOV et al, 2018).

Portanto, a fisiopatologia da IRA séptica possivelmente é multifatorial, envolvendo mecanismos hemodinâmicos e microcirculatórios que favorecem a oxigenação tecidual prejudicada. Nessa situação a vasoplegia é o evento fisiopatológico primário do choque séptico, gerando hipotensão, não corrigida por administração de fluidos, mas por agentes vasoconstritores. Os mecanismos responsáveis pelo aumento da sCr e oligúria são a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) secundária à hipotensão relacionada à hipovolemia e à diminuição do débito cardíaco (SIMONSEN et al, 2014). Todavia, no estágio inicial da sepse, onde fluidos estão sendo administrados, um aumento do débito cardíaco está subjacente ao desenvolvimento do "estado hiperdinâmico" (MONTOMOLIA; DONATI; INCE, 2019).

A arquitetura complexa da microvasculatura renal, o fato de o rim ser isquêmico limítrofe somados à necessidade de atender a alta demanda de energia fazem do mesmo um órgão altamente susceptível à lesão hipoxêmica (ERGIN et al, 2015).

Nas condições normais e estacionárias, o suprimento de oxigênio (O₂) para os tecidos renais é bem controlado; porém na sepse, o equilíbrio do suprimento de O₂ contra a demanda é modificado por disfunção na microvasculatura renal. Essa situação acontece em sua maioria por interação entre manuseio renal de O₂, metabolismo do óxido nítrico e formação de radicais. Como a oxigenação do tecido renal é heterogênea, não apenas entre o córtex e a medula, mas também no interior desses compartimentos, a avaliação dos determinantes do O₂ tecidual nos modelos de sepse reconheceu a deterioração da oxigenação microcirculatória como sendo um componente essencial no desenvolvimento da IRA (ERGIN et al 2015).

A vasoconstrição renal e o fluxo sanguíneo reduzido nessa área, que levam à isquemia renal, além de inflamação e apoptose das células tubulares renais, são considerados causas contribuintes para IRA na sepse. Contudo, apesar da sua prevalência e mortalidade associada, nossa compreensão da patogênese da IRA séptica ainda é deficiente (IZQUIERDO-GARCIA et al, 2019).

1.3.4 Diagnóstico da IRA

Quanto ao diagnóstico de IRA, como tentativa de padronizar a definição e classificação da mesma, primeiramente foram criados os critérios de *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage* (RIFLE), baseado na sCr e no débito urinário (LEVI et al, 2013).

Logo depois, foi desenvolvido o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), onde a IRA no estágio 1 corresponde a um aumento de $\geq 50\%$ na sCr basal, um aumento de $\geq 0,3$ mg/dl na sCr basal ou débito urinário $< 0,5$ cc/kg/h, por 6 horas. O estágio 2 é definido como pelo menos o dobro da sCr em relação ao valor basal ou débito urinário $< 0,5$ cc/kg/h, durante 12 horas. No estágio 3 da IRA tenho pelo menos o triplo da sCr em relação ao valor basal, débito urinário $< 0,3$ cc/kg/h por 24 horas, anúria por 12 horas ou pacientes em diálise. Por mais que uma diminuição no débito urinário faça parte dos critérios do AKIN, a maior parte dos estudos clínicos utiliza apenas elevações na sCr para definir a IRA (LEVI et al, 2013; GREENBERG; PARIKH, 2017).

Passado um determinado período, os critérios de uniformização na definição de IRA foram alterados, sendo a versão mais recente o sistema de classificação do KDIGO, publicada em 2012, que define IRA como elevação de sCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) dentro de 48 horas ou elevação de sCr para $\geq 1,5$ vezes o valor basal, que é conhecido ou infere-se que tenha ocorrido nos 7 dias anteriores, ou ainda, débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por 6 horas (KDIGO, 2012; KELLUM, LAMEIRE, 2013) (Figura 1).

Figura 1 – Estadiamento da IRA, conforme KDIGO

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5 a 1,9 vezes o valor basal ou $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) de aumento	$< 0,5$ ml/kg/hora por 6 a 12 horas
2	2,0 a 2,9 vezes a linha de base	$< 0,5$ ml/kg/hora por ≥ 12 horas
3	3,0 vezes o valor basal ou aumento da sCr para $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) ou início da terapia de substituição renal ou em pacientes < 18 anos uma diminuição na TFGe para < 35 ml/minuto por $1,73\text{m}^2$	$< 0,3$ ml/kg/hora por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas

Fonte: Kellum e Lameire (2013 com adaptações).

sCr: creatinina sérica.

TFGe: taxa estimada de filtração glomerular.

Essa classificação trouxe inovações para a prática médica, em especial pelo critério de tempo, por abranger os critérios AKIN e RIFLE e porque pacientes menores de 18 anos com TFG $<35\text{mL}/\text{min}$ e pacientes com $\text{sCr} >4,0\text{mg}/\text{dL}$ (valor absoluto) foram adicionados ao estágio 3 do AKIN (KDIGO, 2012).

Em abril de 2013, foi realizado um workshop de IRA neonatal, patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde, que contou com a participação de um painel de especialistas, dentre eles, neonatologistas, nefrologistas, pediatras e representantes do Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais. Foram discutidos dentre outras questões, tópicos voltados para definição de IRA neonatal (ASKENAZI et al, 2016a). A definição do KDIGO modificada para neonatos baseia-se na menor sCr anterior para atuar como valor basal, comparando-a com a sCr posterior ou na diminuição do débito urinário, que permitem o estadiamento da IRA em três níveis (ASKENAZI et al, 2016a; NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017; HANNA; ASKENAZI; SELEWSKI, 2016).

A principal alteração da definição do KDIGO refere-se à forma como a sCr basal é obtida. Cada sCr de um determinado período específico é comparado ao menor valor anterior de sCr até o momento. É necessário que isso seja feito visto que a sCr ao nascimento reflete a sCr materna, que reduz constantemente nas primeiras semanas de vida (ASKENAZI et al, 2016b).

Serão necessários mais estudos a fim de determinar se essa definição prevê resultados clínicos e se adaptações terão que ser realizadas. Entretanto, os critérios KDIGO modificados são aqueles que aparentemente oferecem uma definição mais precisa de IRA para RN (NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017; ALCONCHER et al, 2020) (Figura 2).

Figura 2 – Critérios KDIGO modificados (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
0	Sem alteração ou aumento $<0,3\text{ mg}/\text{dl}$	$\geq 0,5\text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$
1	Aumento $\geq 0,3\text{ mg}/\text{dl}$ em 48 h ou $\geq 1,5$ a $1,9$ vezes do valor de referência* ≤ 7 dias	$<0,5\text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$ por 6 a 12 h
2	≥ 2 a $2,9$ vezes o valor de referência	$<0,5\text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$ por ≥ 12 h
3	≥ 3 vezes o valor de referência ou $\text{sCr} \geq 2,5\text{ mg}/\text{dl}$ ou necessidade de diálise	$<0,3\text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$ por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h

Fonte: Alconcher et al (2020, com adaptações).

(*) Valor de referência: definido como o menor valor anterior de creatinina.

sCr : creatinina sérica.

No entanto, definir IRA em RN continua sendo desafiador para nefrologistas e neonatologistas. Historicamente, era definida por valores absolutos de sCr, até recentemente, em que as definições propostas são baseadas no grau de elevação da sCr e não mais em um único valor absoluto de corte. Apesar dessas vantagens, são necessárias medições seriadas de sCr, o que pode ser motivo de preocupação em RN prematuros principalmente suscetíveis à anemia por perdas sanguíneas iatrogênicas (NADA; BONACHEA; ASKENAZI, 2017).

1.4 Limitações dos marcadores convencionais

O diagnóstico precoce da IRA poderia aperfeiçoar o controle adequado da medicação, resultando na redução de custos e aumento na taxa de sobrevivência a longo prazo dos pacientes em questão (ZHANG et al, 2018). Todavia, apesar das constantes modificações nos critérios de IRA, o diagnóstico ainda é problemático, principalmente na população neonatal, uma vez que o atual padrão ouro se baseia em duas anormalidades funcionais: alterações na sCr (marcador de TFG) e oligúria, ambos marcadores tardios de comprometimento renal (FREIRE et al, 2010; GOLL et al, 2020).

Haja visto, que após o nascimento, como já mencionado, a sCr neonatal reflete os níveis maternos, reduzindo no decorrer de dias ou semanas a depender da IG, alterações na sCr ou ausência das mesmas podem contribuir negativamente na interpretação do diagnóstico de IRA, além do fato de estimar a função glomerular e não o dano em outros locais no néfron, levando dias para se elevar após uma lesão (JETTON; ASKENAZI, 2012; GUPTA; MASSARO; RAY, 2016). A concentração de sCr pode não sofrer alteração até que tenha havido perda de 25 a 50% da função renal. Além disso, diferentes métodos de aferição (enzimático, Reação de Jaffé) resultam em valores diferentes de sCr (FREIRE et al, 2010).

Outra desvantagem relevante é que a sCr é inespecífica para lesão renal intrínseca, visto que se eleva por auto-regulação e diminuição da filtração glomerular em situações como aumento da pressão abdominal, função cardíaca insuficiente ou depleção de volume intravascular. Portanto, não permite a diferenciação da causa específica da lesão renal e pode não refletir com precisão a alteração aguda da TFG correspondente (ZAPPITELLI et al, 2015; GREENBERG; PARIKH, 2017; GOLL et al, 2020).

A sCr apresenta ainda limitações relacionadas a fatores não renais, como idade, sexo, massa muscular, medicamentos e dieta. Além disso, a TFG é geralmente baixa em RN e a maturação fisiológica da função renal acontece aproximadamente até os 2 anos de idade. Crianças com doenças crônicas, tais como cardíacas congênitas, possuem pouca massa muscular, resultando em sCr falsamente diminuída (MCWILLIAM et al, 2017; CICCIA;

DEVARAJAN, 2017). Além disso, a medição constante de sCr em RN pequenos não é recomendada pela preocupação com a quantidade de perda de sangue por conta das várias amostras de sangue (JUNG et al, 2020).

Existem também várias limitações quanto às medições do débito urinário e acurácia das mesmas, visto que requerem avaliações a longo prazo, dependem de sondagem vesical, podendo ter seus valores influenciados por várias drogas, em especial diuréticos e aminas vasoativas (FREIRE et al, 2010; GOLL et al, 2020).

A falha no diagnóstico precoce da IRA normalmente gera situações desastrosas ou até fatais de disfunção renal. Portanto, torna-se imprescindível descobrir biomarcadores ideais, com capacidade de refletir com precisão a verdadeira disfunção renal, prever resultados relevantes, melhorá-los e ser detectável no início da doença, a fim de permitir o desenvolvimento de intervenções (JETTON, ASKENAZI, 2012; LIN et al, 2015; ZHANG et al, 2018).

A figura 3 retrata algumas características essenciais para um bom marcador de função renal (DUSSE et al, 2017). Esses biomarcadores identificam processos normais, patogênicos ou respostas ao tratamento, não precisam estar envolvidos na doença e constituem uma ferramenta fundamental para determinar a condição do paciente. Podem ser usados para avaliar predisposição a determinada doença ou detectar anormalidades biológicas, porém comumente são utilizados para diagnosticar e medir eventos patológicos ou proporcionar um prognóstico sobre a doença (TESCH, 2010).

Figura 3 – Características de um marcador ideal para avaliação da função renal

Características de um marcador ideal para avaliar a função renal:
Capaz de gerar resultados fidedignos da TFG, com produção constante e difusão rápida para o espaço extracelular;
Deve ser livremente filtrado, não se ligar a macromoléculas, não ser reabsorvido nos rins ou secretado pelos túbulos renais;
Não deve ser degradado ou eliminado por outra via distinta da via renal;
Sua determinação deve ser possível por métodos laboratoriais precisos e reprodutíveis, sem interferência de outros componentes e de baixo custo.

Fonte: elaborado pela autora a partir de Dusse et al (2017).

TFG: taxa de filtração glomerular.

É desejável que sejam obtidos por procedimentos não invasivos (como coleta de urina) ou com os mínimos efeitos possíveis nos pacientes (como coletas de sangue de rotina). Desse modo, esforços contínuos têm sido feitos para identificar biomarcadores precisos de lesão renal no plasma, soro e urina (TESCH, 2010).

Os biomarcadores não tradicionais possuem o potencial não apenas de diagnosticar IRA mais precocemente em relação a alterações na sCr, como também de prever o desenvolvimento dessa condição, diferenciar sua etiologia e ainda prever a probabilidade de resultados adversos após a IRA a curto e longo prazo (GREENBERG; PARIKH, 2017).

Assim, os biomarcadores podem ser categorizados basicamente em marcadores inflamatórios, como por exemplo, interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), marcadores de dano celular, tais como proteína de ligação de ácido graxo tipo L (L-FABP), molécula de lesão renal 1 (KIM-1) ou marcadores de parada do ciclo celular (ENDRE, 2018).

1.5 Biomarcadores não convencionais

1.5.1 Molécula de lesão renal urinária 1

O uKIM-1 é uma glicoproteína transmembrana, indetectável no rim ou na urina saudável, atuando como um marcador de lesão epitelial dos túbulos renais. Seus níveis elevados estão associados à presença de lesão tubular proximal grave. O uKIM-1 prevê de também forma sensível o prognóstico renal dos pacientes com IRA, podendo ser utilizados como indicadores de rastreamento precoce de mau prognóstico renal (TU et al, 2014; FERENBACH; BONVENTRE, 2015; XIE et al, 2016).

Um estudo prospectivo na China, com 150 pacientes sépticos comparou dentre outros parâmetros, o uKIM-1 entre sobreviventes e não sobreviventes de IRA séptica. Nos pacientes com IRA, o uKIM-1 elevou-se consideravelmente em 6 horas, atingiu o pico em 24 horas, e até 48 horas após admissão na UTI continuou notavelmente elevado. A área sob a curva para o diagnóstico de IRA séptica às 24 horas foi de 0,916. Já nos pacientes sem a doença, o KIM-1 permaneceu basal em diversos momentos, semelhantemente aos do grupo controle ($0,85 \pm 0,37$). Os não sobreviventes possuíam um nível consideravelmente maior nas 24 e 48 horas, levando a inferir que o KIM-1 é útil como biomarcador precoce no diagnóstico de IRA séptica e que a elevação persistente do seu nível na urina pode ter associação a mau prognóstico (TU et al, 2014).

Uma pesquisa na nUTI analisou a função do uKIM-1 quanto à determinação

precoce de IRA em 48 RN prematuros. A sensibilidade e especificidade de uKIM-1 foram 73,3% e 76,9%, respectivamente. Níveis de uKIM-1 elevados no 7º dia aumentaram o risco de morte em mais de sete vezes. O estudo concluiu que medidas seriadas de uKIM-1 podem ser utilizadas como indicador não invasivo de lesão renal, além de o uKIM-1 ser útil como um biomarcador ideal de IRA em prematuros (GENC et al, 2013).

1.5.2 Cistatina C urinária

A cistatina C é um inibidor de protease de cisteína, sintetizada por todas as células nucleadas do corpo. Trata-se de um endógeno marcador de TFG e de disfunção tubular renal, sendo livremente filtrada pelo glomérulo, completamente reabsorvida, sem ser secretada. A excreção da uCysC, proteína de baixo peso molecular está associada com a gravidade da lesão tubular aguda (PERES et al, 2013; ALLEGAERT; MEKAHLI; ANKER, 2015).

É previsível que a concentração de uCysC se eleve depois dos níveis séricos como resposta à IRA. (SHAHRAKI et al, 2017). Fang e colaboradores (2018) registraram em seu estudo que a IRA subclínica pode acontecer sem perda detectável da função renal, prever piores resultados clínicos, e que a uCysC é sensível, capaz de detectar a IRA em questão nos RN e crianças gravemente enfermos e, prever a mortalidade nesses pacientes.

Assim sendo, parece que a cistatina C (CysC) eleva-se antes da sCr como resposta à IRA e pode, portanto, ser um provável substituto para a concentração de sCr (SHAHRAKI et al, 2017).

Fang e colaboradores (2018) em seu estudo realizado em nUTI e Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) referiram que para cada aumento de 1% em uCysC (10.000 ng/mg de creatinina urinária [uCr]), as chances de mortalidade aumentaram em 26%. Demonstraram também que a relação entre uCysC e mortalidade foi independente da IRA e da gravidade da doença e relataram que RN e crianças doentes com uCysC elevado, com ou sem IRA clínica diagnosticada pelos critérios do KDIGO, obtiveram piores desfechos clínicos.

Zappitelli e colaboradores (2015) em sua pesquisa sugeriram que informações a respeito das alterações de CysC podem ter utilidade no atendimento clínico e em estudos posteriores, nos quais a especificidade do diagnóstico de IRA é mais desejável.

Um estudo realizado na China, avaliou os níveis de CysC tanto nas amostras de plasma como de urina de pacientes sépticos com IRA e seus níveis foram substancialmente elevados em comparação com os de pacientes com sepse que não apresentaram IRA ($p < 0,01$) (DAI et al, 2015).

Foi realizado um estudo para diagnosticar precocemente IRA séptica em 151 pacientes, que foram divididos em três grupos: sepse sem IRA, sepse com IRA e IRA sem sepse. Como resultado, a cistatina C urinária funcionou bem para o diagnóstico da lesão, apresentando AUC 0,86 e limiar 0,106 mg/L, sendo, portanto, um marcador útil na predição de IRA em pacientes sépticos em estado crítico (AYDOGDU et al, 2013).

1.5.3 Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica

Coletivamente, a literatura publicada sobre NGAL revela algumas das vantagens de seu uso: não é invasivo, visto que utiliza amostras de fácil acesso, como sangue ou urina e seu aumento é proporcional tanto ao grau quanto à gravidade da IRA. Além disso, é suficientemente sensível para propiciar detecção precoce e previsão precisa, permitindo ainda a estratificação de risco. É específico para IRA intrínseca e distingue com clareza IRA de azotemia pré-renal e DRC (DEVARAJAN, 2014).

Watanabe e colaboradores (2014) a partir dos dados obtidos em seu estudo, reafirmam o desempenho discriminatório do NGAL associado à IRA, especialmente se for registrada na admissão ou nas primeiras 24 horas de UTI, além da sua indicação deste biomarcador em prognósticos desfavoráveis, como por exemplo, o óbito.

A uNGAL é originada especificamente de células epiteliais danificadas do néfron distal, sendo possível sua sensibilidade à IRA observada com depleção de volume intravascular, já a sNGAL deriva tanto da lesão dos rins (por vazamento tubular) como de órgãos extra-renais (que participam de cruzamentos com o rim) (DEVARAJAN, 2014; ZAPPITELLI et al, 2015).

As concentrações de uNGAL são significativamente aumentadas somente quando há dano tubular manifesto, o que pode possivelmente explicar por que o NGAL é melhor preditor de mortalidade que o KIM-1 (WESTHOFF et al, 2017).

Estão disponíveis atualmente no mercado kits para a determinação de uNGAL. Vale ressaltar que sua dosagem urinária reflete produção renal desta proteína com mais fidedignidade (DUSSE et al, 2017).

Nga e colaboradores (2015) relataram que uNGAL e sua relação com uCr aumentaram consideravelmente nas primeiras 48 horas de admissão ao pronto-socorro nos pacientes com IRA séptica quando comparados com controles saudáveis e pacientes sépticos sem a lesão. Além disso, no 1º dia de admissão ao pronto-socorro, o uNGAL mostrou-se significativamente elevado em pacientes sépticos não sobreviventes em comparação com os

sobreviventes. Portanto, o uNGA demonstra ser um preditor altamente sensível de IRA e morte nesta população.

Nga e colaboradores (2015) revelaram em seu estudo para avaliar o desenvolvimento de IRA após sepse, que uNGAL e NGAL/uCr foram ótimos preditores de IRA nas 48 h seguintes, apresentando alta sensibilidade (> 75%) e boa especificidade (>65%).

Um grupo de pesquisadores na China realizou uma revisão sistemática e meta-análise de estudos sobre a precisão do diagnóstico do sNGAL e uNGAL para predição de IRA em pacientes sépticos. Os resultados combinados mostraram boa precisão diagnóstica de AKI com sepse em ambos os tipos de amostras utilizadas (área sob a curva [AUC] foi de 0,86 e 0,90, respectivamente) (ZHANG et al, 2016).

1.5.4 Syndecan-1

A lesão endotelial como preditor de IRA precoce foi relatada na leptospirose, em que foram correlacionados os níveis de syndecan-1 com o dano do glicocálice renal associado à IRA (LIBORIO et al, 2015). Um estudo foi realizado com alguns biomarcadores endoteliais, dentre eles, o syndecan-1 que se mostrou um ótimo preditor de IRA em pacientes críticos de UTI (NEVES et al, 2019).

Biomarcadores endoteliais, principalmente os de lesão de glicocálice, mesmo nos pacientes com IRA mais leve, estão associados a danos renais. O syndecan-1 foi dosado como biomarcador de lesão endotelial do glicocálice com associação importante entre lesão endotelial (em especial, do glicocálice), presença e gravidade da lesão renal, tornando improvável que somente a TFG reduzida pode ser responsável por elevar os níveis de syndecan (LIBORIO et al, 2015).

Há uma grande probabilidade de que a associação mais notória entre a destruição do glicocálice e a doença ocorre nos casos de sepse. O aumento das concentrações plasmáticas de syndecan-1 dos pacientes foi correlacionado de forma negativa com a sobrevida, demonstrando elevada significância. Embora esses mecanismos não sejam elucidados completamente, o aumento dos níveis plasmáticos e urinários dos componentes do glicocálice pode ser útil como biomarcador para diagnóstico e prognóstico na sepse (BECKER et al, 2015; UCHIMIDO; SCHMIDT; SHAPIRO, 2019).

A sensibilidade e especificidade de cada biomarcador podem mudar em eventos clínicos iguais e diferentes, provenientes da ausência de diretrizes para valores de corte e padronização da metodologia do exame, do momento das medições, bem como dos

protocolos de armazenamento dessas amostras. Alguns estudos demonstraram variabilidade considerável quando o mesmo biomarcador é utilizado no diagnóstico de IRA em um mesmo contexto clínico e por conta da diversa etiologia, logo, um painel de biomarcadores pode ser uma estratégia melhor para diagnosticar IRA com mais precisão e eficiência, visto que cada biomarcador apresenta vantagens e desvantagens (TU et al, 2014; PERES et al, 2013).

A IRA apresenta alta taxa de mortalidade e sua identificação precoce constitui a primeira etapa para prevenir essa condição. Atraso no diagnóstico implica em uma oportunidade perdida de minimizar a lesão, levando o paciente à IRA mais grave com maior risco de desenvolver DRC e sequelas cardiovasculares. Sendo assim, o reconhecimento precoce reduzirá esses índices de mortalidade em RN gravemente enfermos, uma vez que proporcionam tratamento correto, melhoria no prognóstico e no resultado e diminuição da morbimortalidade, do tempo de internação e dos custos (TIMOVSKA; CEKOVSKA; TRAJKOVSKA, 2015; UWAEZUOKE, 2016).

A IRA é frequente na nUTI, podendo ser desencadeada por infecções, como a sepse. No entanto, ainda é pouco estudada e os fatores associados não são totalmente compreendidos. Os exames tradicionais de função renal (sCr) não são sensíveis para a detecção precoce da doença, em que na maioria das vezes há o comprometimento de mais de 50% da função renal, gerando danos irreparáveis com consequências para toda vida. Dessa forma, faz-se necessário a detecção precoce, por meio de biomarcadores não tradicionais, que são mais precisos e sensíveis, que facilitará a implementação de medidas terapêuticas, trazendo inclusive redução nos custos e na morbimortalidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os biomarcadores uKIM-1, uCysC, sNGAL, uNGAL e syndecan-1 no diagnóstico precoce de lesão renal em RN prematuros com infecção neonatal, incluindo sepse.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar os fatores clínicos e epidemiológicos dos RN em estudo;
- Avaliar a presença de IRA pelos critérios do KDIGO neonatal, por débito urinário, associando aos biomarcadores;
- Quantificar os biomarcadores, analisando quais foram significantes para a presença de lesão renal no grupo de RN doentes;
- Avaliar quais características demográficas e clínicas dos RN em estudo, bem como intervenções clínicas e intercorrências gestacionais foram significantes para a lesão renal no grupo de estudo, associando aos resultados dos biomarcadores;
- Avaliar se há relação dos biomarcadores em estudo com o prognóstico dos RN pelo tempo de permanência hospitalar.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo observacional e analítico, com 62 RN, dentre eles, 24 prematuros com infecção neonatal, 11 com sepse admitidos nas nUTI e Unidades de Médio Risco do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC) em Fortaleza, Ceará e 27 RN a termo saudáveis do alojamento conjunto, constituindo o grupo controle. Considerou-se RN com infecção neonatal ou sepse, a partir do diagnóstico descrito no prontuário, baseado nos sinais e sintomas apresentados pelo RN acompanhados da história do parto e possíveis intercorrências gestacionais.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado nos setores nUTI, Unidade de Médio Risco, bem como no Alojamento Conjunto do HGCC.

3.3 Seleção da amostra

3.3.1 Critérios de inclusão

RN prematuros com sepse ou infecção neonatal admitidos nas nUTI e Unidades de Médio Risco do hospital e RN a termo saudáveis do Alojamento Conjunto.

3.3.2 Critérios de exclusão

RN prematuros com diagnóstico de IRA antes mesmo da determinação pelo KDIGO neonatal, malformação renal, com dados insuficientes no prontuário e amostras com volume escasso.

3.3.3 Grupo controle

RN a termo saudáveis admitidos no Alojamento Conjunto no período de estudo.

3.4 Coleta de amostras e dados

Participaram do estudo RN internados na nUTI e Unidade de Médio Risco do HGCC assim como RN do Alojamento Conjunto no período de agosto de 2019 a setembro de 2020, onde foi coletada urina em sacos coletores pela equipe de enfermagem do próprio

hospital especificamente para este projeto. A coleta de sangue foi realizada a partir do sangue preservado das coletas de rotina no setor. Para os RN do grupo doente, a coleta das amostras foi realizada após o diagnóstico de infecção neonatal ou sepse. Os dados clínicos, laboratoriais e sociodemográficos foram obtidos a partir dos prontuários médicos, utilizando para isso um questionário pré-determinado (Apêndice B).

3.5 Dados clínicos

Foram coletados os seguintes dados: grau de prematuridade, classificação peso/IG, peso ao nascimento, bem como sexo, via de parto e tempo de permanência hospitalar. Presença de asfixia ou anóxia perinatal, de desconforto respiratório ou SDR, presença de infecção neonatal ou sepse também foram coletados, tal como o uso de ventilação mecânica e intubação.

Foram coletados ainda dados relacionados à mãe do RN: se apresentou doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), pré-eclâmpsia (PE) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) e ainda, se cursou com ITU.

3.6 Coleta e processamento de amostras biológicas

Não foi coletado sangue venoso a fim de evitar espoliação do RN, no entanto, o mesmo foi obtido a partir do sangue preservado das coletas feitas rotineiramente no hospital, em microtubos com gel separador para separação e obtenção de soro de alta qualidade. Essas amostras vinham do hospital já centrifugadas, apresentando um volume médio de 2 mL de soro. Assim, as amostras de soro foram identificadas, separadas em alíquotas e logo em seguida, congeladas a -80°C até o dia de serem analisadas.

Foi coletado unicamente para a realização da pesquisa cerca de 4 mL de urina dos RN participantes, em saco coletor fornecido pela pesquisadora, sendo colocado pela própria equipe do hospital. Para a quantificação da creatinina urinária e dos biomarcadores não tradicionais de IRA, a urina foi identificada, alíquotada, e as alíquotas foram congeladas imediatamente a -80°C até o dia da quantificação dos biomarcadores.

3.7 Análise laboratorial

A creatinina urinária foi mensurada no Vyttra- BM 200 ®. Dessa forma, os valores dos biomarcadores urinários em questão foram ajustados pelo valor da creatinina urinária.

3.8 Classificação quanto ao desenvolvimento de IRA

O desenvolvimento de IRA foi avaliado e classificado de acordo com os critérios KDIGO modificados, utilizando o débito urinário para diagnóstico da lesão (ALCONCHER, et al, 2020) (Figura 4). A determinação através dos níveis séricos de creatinina não pôde ser realizada, principalmente pela ausência desses dados nos prontuários, pelo pequeno volume das amostras e pela impossibilidade de conseguir várias amostras de cada RN.

O estágio 0 apresentado na figura 4 equivale aos casos em que não houve desenvolvimento de IRA, enquanto os estágios 1, 2 ou 3 correspondem a casos em que houve IRA, apresentando o estadiamento da mesma. Assim, para análise dos resultados, os RN com sepse ou infecção neonatal foram avaliados conforme os dados da figura abaixo.

Figura 4 – Critérios KDIGO modificados (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) com base no débito urinário

Estágio	Débito urinário
0	$\geq 0,5$ ml/kg/h
1	$< 0,5$ ml/kg/h por 6 a 12 h
2	$< 0,5$ ml/kg/h por ≥ 12 h
3	$< 0,3$ ml/kg/h por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h

Fonte: Alconcher et al (2020, com adaptações).

3.9 Quantificação de uKIM-1, uCysC, sNGAL, uNGAL e syndecan-1

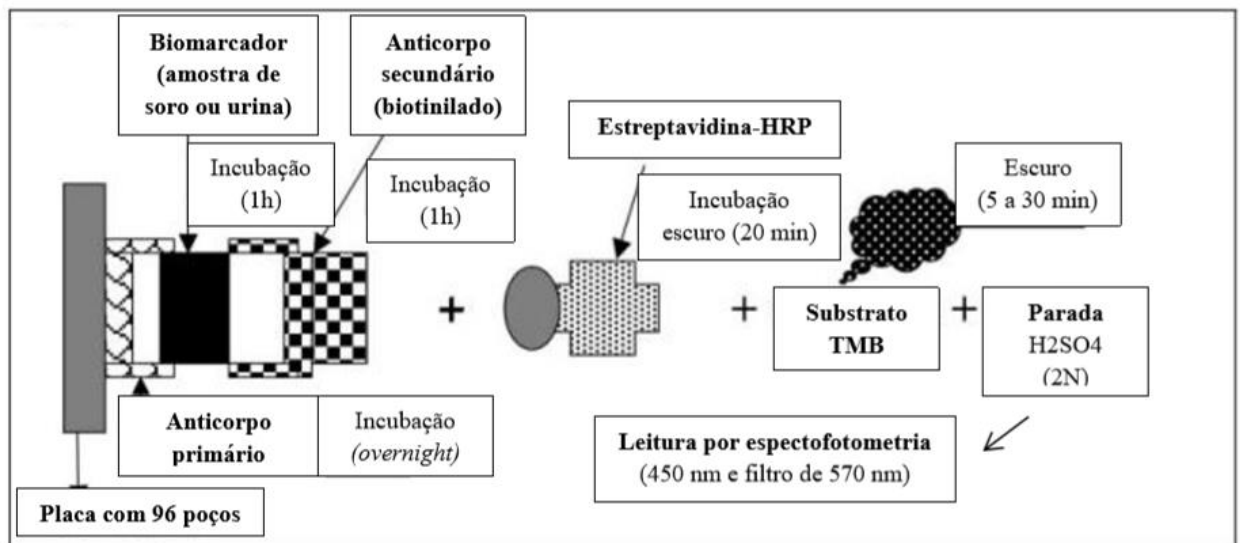
Os biomarcadores foram quantificados usando kits de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da marca R&D Systems ® (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Os níveis de uKIM-1 (DY1750B-Duaset, R&D Systems), uCysC (Duaset, R&D Systems), sNGAL e uNGAL (DY1757-Duaset, R&D Systems) e Syndecan-1 no soro (Duaset, 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 (MENESES, Gdayllon Cavalcante, 2017; MENESES, G. C. et al., 2018).

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 absorbância é diretamente proporcional à concentração dos biomarcadores dosados (MENESES, Gdayllon Cavalcante, 2017; MENESES, G. C. et al., 2018). A figura abaixo mostra resumidamente a técnica do ELISA sanduíche.

Figura 5 – ELISA sanduíche



Fonte: Meneses (2017, com adaptações).

3.10 Análise estatística

Dados demográficos e clínicos dos RN, e referentes às intervenções clínicas e intercorrências gestacionais, classificados como dados categóricos foram expressos como contagem absoluta e número de porcentagem. Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilk, em que os dados quantitativos foram relatados como média \pm desvio padrão para variáveis distribuídas normalmente (no caso, peso ao nascimento). Em situações de dados não normais (como os níveis dos biomarcadores e valores de uCr) os mesmos foram expressos como mediana e percentil.

O teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes foi aplicado para comparar medianas de variáveis contínuas de acordo com a distribuição dos dados entre os grupos controle, infecção neonatal e sepse, testando diferenças significativas nos parâmetros analisados. Foi utilizado o teste U de Mann-Whitney de amostras independentes para avaliar variáveis contínuas com distribuição não normal (foram elas: tempo de permanência hospitalar, presença de asfixia/anóxia, uso de ventilação mecânica, DHEG/PE/HAS materna, e mãe com ITU).

A capacidade dos níveis de uCysC e uNGAL em conceder o prognóstico do RN com lesão renal a partir do tempo de permanência hospitalar superior a 30 dias foi avaliada usando a área sob a curva operador do receptor (AUC-ROC), bem como utilizando o cut-off de maior sensibilidade e especificidade. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes e as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS para macOS, versão 21.0 (IBM, EUA).

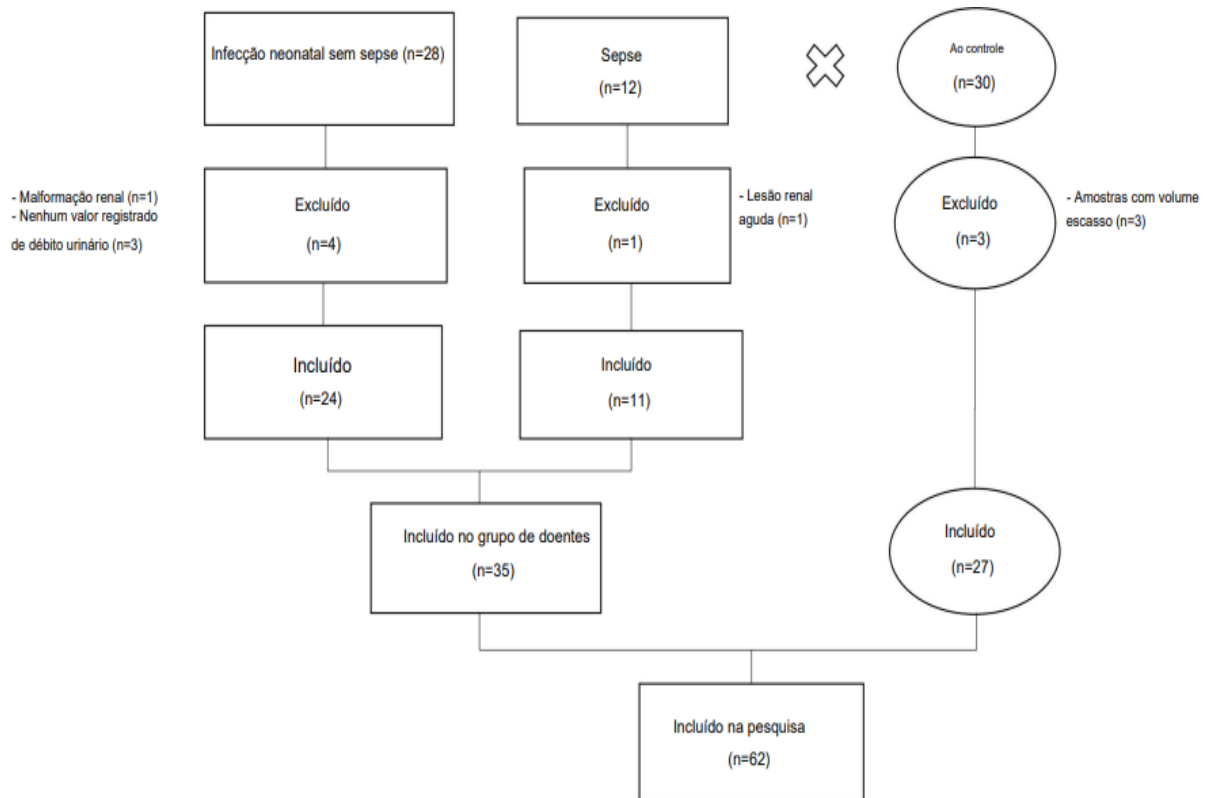
3.11 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HGCC, sob CAAE: 09232519.9.0000.5041 e número do parecer: 3.261.902. Os pais dos RN ou responsáveis que concordaram com sua participação no estudo assinaram o TCLE (Apêndice A).

4 RESULTADOS

Foi realizada a análise de 40 prontuários do grupo dos RN doentes, em que alguns participantes não possuíam nenhum valor registrado de diurese, já apresentavam doença renal ou tinham malformação renal, sendo por isso excluídos, conforme está descrito na figura 6. Em seguida, os critérios do KDIGO neonatal foram aplicados utilizando o débito urinário para diagnóstico de IRA.

Figura 6 – Fluxograma da população de estudo



Fonte: Autoria própria.

Não foi constatada IRA pelo KDIGO neonatal usando o débito urinário em nenhum dos participantes. Com relação aos dados obtidos dos prontuários, os mesmos foram estratificados em características demográficas e clínicas dos RN e, intervenções clínicas e intercorrências gestacionais.

Com base na tabela 1, pôde-se perceber que dentre os participantes, 11 RN (31,43%) corresponderam a pretermo moderado, o peso médio foi de 1483,57 g \pm 461,39, bem como o sexo feminino foi ligeiramente mais presente. A maioria apresentou tempo de permanência hospitalar superior a 30 dias e asfixia ou anóxia perinatal.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos RN

	Grupo total (N=35)
Grau de prematuridade	
Extrema	8 (22,86)
Moderada	11 (31,43)
Muito pretermo	10 (28,57)
Tardia	6 (17,14)

Classificação peso/IG	
AIG	30 (85,71)
GIG	1 (2,86)
PIG	3 (8,57)
Sem informação	1 (2,86)
Peso ao nascimento	1483,57 g ± 461,39
Sexo	
Feminino	18 (51,43)
Masculino	17 (48,57)
Via de parto	
Cesárea	25 (71,43)
Vaginal	10 (28,57)
Tempo de permanência hospitalar	
Até 30 dias	13 (37,1)
Mais de 30 dias	22 (62,9)
Asfixia/anóxia perinatal	
Não	16 (45,7)
Sim	19 (54,3)
Desconforto respiratório/SDR	
Não	0 (0)
Sim	35 (100)
Infecção neonatal/Sepse	
Infecção neonatal	24 (68,57)
Sepse	11 (31,43)

Fonte: dados da pesquisa.

Dados categóricos expressos como contagem e número de porcentagem da coluna e dados quantitativos expressos como média e desvio padrão.

RN: recém nascidos

PIG: pequeno para idade gestacional

IG: idade gestacional

g: grama

AIG: adequado para idade gestacional

SDR: síndrome do desconforto respiratório.

GIG: grande para idade gestacional

As intervenções clínicas realizadas estão descritas na tabela 2, bem como intercorrências ocorridas durante a gestação, dentre elas, PE e ITU. Como já mencionado, não foram detectados casos de IRA pelo KDIGO neonatal, por meio do débito urinário. Ainda na tabela 2, estão descritos os valores medianos e percentis de cada biomarcador analisado, bem como creatinina urinária e os biomarcadores corrigidos pela mesma.

Tabela 2 – Intervenções clínicas, intercorrências gestacionais e dosagens dos biomarcadores

	Grupo total
Ventilação mecânica	19 (55,9)
Intubação	34 (97,1)
Mãe com DHEG/PE/HAS	9 (27,3)
Mãe com ITU	16 (55,2)
IRA pelo KDIGO neonatal	0 (0)

Resultado uCysC ng/ml	0,64 (0,2 - 2,29)
Resultado sNGAL ng/ml	0,85 (0,4 - 1,39)
Resultado Syndecan-1 ng/ml	17,53 (12,54 - 25,85)
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,31 (0,17 - 0,83)
Resultado uNGAL ng/ml	3,14 (1,74 - 5,51)
uCr (mg/dl)	10 (7,5 - 20)
CysC (ng/mg-cr)	4,78 (1,9 - 25,63)
NGAL (ng/mg-cr)	27,81 (14,29 - 58,98)
KIM-1 (ng/mg-cr)	3,32 (1,59 - 7,24)

Fonte: dados da pesquisa.

Dados categóricos expressos como contagem e número de porcentagem da coluna e dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcome*

DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez. uCysC: cistatina C urinária

PE: pré-eclâmpsia

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica

HAS : hipertensão arterial sistêmica

uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

ITU: infecção do trato urinário

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

IRA: injúria renal aguda

uCr: creatinina urinária.

Os elevados níveis de uCysC, corrigidos ou não, estiveram associados a um maior tempo de permanência hospitalar ($p= 0,005$; $p= 0,007$, respectivamente). O uNGAL comportou-se da mesma forma ($p= 0,010$), como demonstra a tabela 3. Já os dados apresentados na tabela 4, em que constam os biomarcadores e sua relação com asfixia/anóxia perinatal não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Biomarcadores e tempo de permanência hospitalar

	Tempo de permanência hospitalar		p
	Até 30 dias	Mais de 30 dias	
Resultado uCysC ng/ml	0,19 (0,14 - 0,76)	2,24 (1,12 - 2,4)	0,007
Resultado sNGAL ng/ml	0,72 (0,67 - 0,84)	0,48 (0,33 - 1,03)	1,000
Resultado Syndecan-1 ng/ml	20,3 (12,17 - 32,5)	20,67 (14,76 - 26,59)	0,906
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,22 (0,11 - 0,31)	0,46 (0,16 - 2,11)	0,151
Resultado uNGAL ng/ml	2,67 (1,51 - 3,12)	4,85 (2,42 - 5,76)	0,010
CysC (ng/mg-cr)	3,18 (1,9 - 6,9)	22,43 (9,71 - 32,56)	0,005
NGAL (ng/mg-cr)	30,19 (13,14 - 35,66)	55,23 (21,65 - 73,81)	0,062
KIM-1 (ng/mg-cr)	2,58 (1,47 - 6,19)	6,78 (2,35 - 12,42)	0,115

Fonte: dados da pesquisa.

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

uCysC: cistatina C urinária

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica

uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária.

Tabela 4 – Biomarcadores e asfixia/anóxia perinatal

	Asfixia/Anóxia perinatal		p
	Não	Sim	
Resultado uCysC ng/ml	0,19 (0,14 - 2,37)	2,06 (0,76 - 2,36)	0,135
Resultado sNGAL ng/ml	0,7 (0,29 - 0,81)	0,86 (0,37 - 1,24)	0,168
Resultado Syndecan-1 ng/ml	21,41 (11,43 - 44,69)	18,82 (13,28 - 30,65)	0,935
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,38 (0,17 - 1,36)	0,23 (0,16 - 0,78)	0,744
Resultado uNGAL ng/ml	3,12 (1,72 - 5,57)	3,63 (1,74 - 5,5)	1,000
CysC (ng/mg-cr)	3,83 (2,09 - 31,65)	14,64 (8,97 - 30,54)	0,196
NGAL (ng/mg-cr)	35,66 (26,27 - 64,24)	40,66 (14,32 - 61,07)	0,740
KIM-1 (ng/mg-cr)	6,62 (2,58 - 8,61)	3,21 (1,73 - 7,81)	0,471

Fonte: dados da pesquisa.

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

uCysC: cistatina C urinária

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica

uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

ng/mg-cr: miligramas por decilitro corrigido por creatinina urinária.

Na tabela 5, é perceptível a associação entre alguns biomarcadores e o grupo doente da pesquisa, ou seja, os resultados foram estatisticamente significantes para a relação entre alguns biomarcadores e infecção neonatal ou sepse, sendo eles: CysC (ng/mg-cr) ($p=0,001$) e NGAL (ng/mg-cr) ($p=0,009$), diferentemente dos outros biomarcadores e dos resultados nas tabelas 6, 7 e 8, que abordam respectivamente a relação entre os biomarcadores e a ventilação mecânica, DHEG/PE/HAS materna e mãe com ITU. Em nenhum destes casos, p apresentou relevância estatística.

Tabela 5 – Biomarcadores e Infecção neonatal/Sepse

	Infecção neonatal/Sepse			p
	Controle	Infecção neonatal	Sepse	
Resultado uCysC ng/ml	0,33 (0,19 - 0,62)	1,8 (0,2 - 2,4)	1,23 (0,21 - 2,36)	0,149
Resultado sNGAL ng/ml	1,31 (0,69 - 2,09)	0,59 (0,29 - 0,89)	1 (0,72 - 1,04)	0,004
Resultado Syndecan-1 ng/ml	15,13 (12,54 - 19,19)	20,67 (12,36 - 32,31)	19,19 (13,28 - 25,85)	0,113
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,48 (0,28 - 0,88)	0,46 (0,18 - 1,62)	0,18 (0,11 - 0,32)	0,235
Resultado uNGAL ng/ml	2,72 (2,15 - 5,51)	3,63 (1,73 - 5,57)	3,05 (1,79 - 4,6)	0,867
CysC (ng/mg-cr)	1,49 (0,81 - 2,91)	8,54 (2,97 - 30,07)	12,46 (2,09 - 47,1)	0,001
NGAL (ng/mg-cr)	15,75 (6,5 - 21,47)	35,05 (21,65 - 59,32)	54,69 (16,49 - 74,25)	0,009
KIM-1 (ng/mg-cr)	2,01 (1,02 - 3,66)	6,78 (2,22 - 9,12)	4,03 (0,9 - 5,13)	0,071

Fonte: dados da pesquisa.

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

uCysC: cistatina C urinária

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica

uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária.

Tabela 6 – Biomarcadores e uso de ventilação mecânica

	Ventilação mecânica		p
	Não	Sim	
Resultado uCysC ng/ml	0,23 (0,15 - 2,02)	2,21 (0,47 - 2,4)	0,065
Resultado sNGAL ng/ml	0,69 (0,26 - 0,84)	0,92 (0,37 - 1,04)	0,246
Resultado Syndecan-1 ng/ml	20,3 (10,69 - 32,13)	19,19 (13,28 - 30,65)	0,430
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,22 (0,13 - 0,53)	0,29 (0,15 - 2,34)	0,371
Resultado uNGAL ng/ml	3,64 (1,51 - 5,5)	3,61 (2,73 - 5,57)	0,517
CysC (ng/mg-cr)	4,78 (1,99 - 24,16)	12,54 (8,11 - 33,12)	0,146
NGAL (ng/mg-cr)	34,45 (26,27 - 64,24)	47,29 (20,16 - 61,07)	0,746
KIM-1 (ng/mg-cr)	2,58 (1,6 - 8,61)	5,04 (2,75 - 8,58)	0,397

Fonte: dados da pesquisa.

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

uCysC: cistatina C urinária

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica

uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária.

Tabela 7 – Biomarcadores e DHEG/PE/HAS materna

	Mãe com DHEG/PE/HAS		p
	Não	Sim	
Resultado uCysC ng/ml	1,23 (0,2 - 2,37)	1,46 (0,21 - 2,35)	0,830
Resultado sNGAL ng/ml	0,78 (0,34 - 1,04)	0,4 (0,28 - 0,7)	0,110
Resultado Syndecan-1 ng/ml	19,75 (13,65 - 31,39)	18,46 (11,06 - 25,85)	0,648
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,26 (0,18 - 1,62)	0,34 (0,08 - 1,45)	0,549
Resultado uNGAL ng/ml	3,58 (1,76 - 5,19)	4,37 (0,67 - 5,97)	0,766
CysC (ng/mg-cr)	9,44 (2,65 - 32)	9,04 (5,04 - 22,43)	0,867
NGAL (ng/mg-cr)	41,48 (24,7 - 68,8)	41,59 (12,42 - 59,66)	0,607
KIM-1 (ng/mg-cr)	4,96 (2,22 - 9,35)	5,94 (1,32 - 7,63)	0,621

Fonte: dados da pesquisa.

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

uCysC: cistatina C urinária

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica sérica

uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária.

Tabela 8 – Biomarcadores e ITU materna

	Mãe com ITU		p
	Não	Sim	
Resultado uCysC ng/ml	2,29 (1 - 2,46)	1,23 (0,16 - 2,37)	0,129
Resultado sNGAL ng/ml	0,78 (0,36 - 1)	0,72 (0,32 - 1,62)	0,683
Resultado Syndecan-1 ng/ml	25,11 (18,46 - 30,65)	16,98 (12,36 - 26,22)	0,329
Resultado uKIM-1 ng/ml	0,46 (0,26 - 2,11)	0,28 (0,11 - 1,62)	0,557
Resultado uNGAL ng/ml	3,81 (1,51 - 5,57)	4,6 (3,05 - 5,63)	0,605
CysC (ng/mg-cr)	22,43 (8,11 - 33,12)	9,44 (2,09 - 31,65)	0,144
NGAL (ng/mg-cr)	40,83 (20,16 - 59,66)	41,59 (26,27 - 64,24)	0,605
KIM-1 (ng/mg-cr)	7,04 (5,13 - 9,12)	4,08 (2,08 - 9,35)	0,477

Fonte: dados da pesquisa.

Dados quantitativos expressos como mediana e percentil.

uCysC: cistatina C urinária

sNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofilica sérica

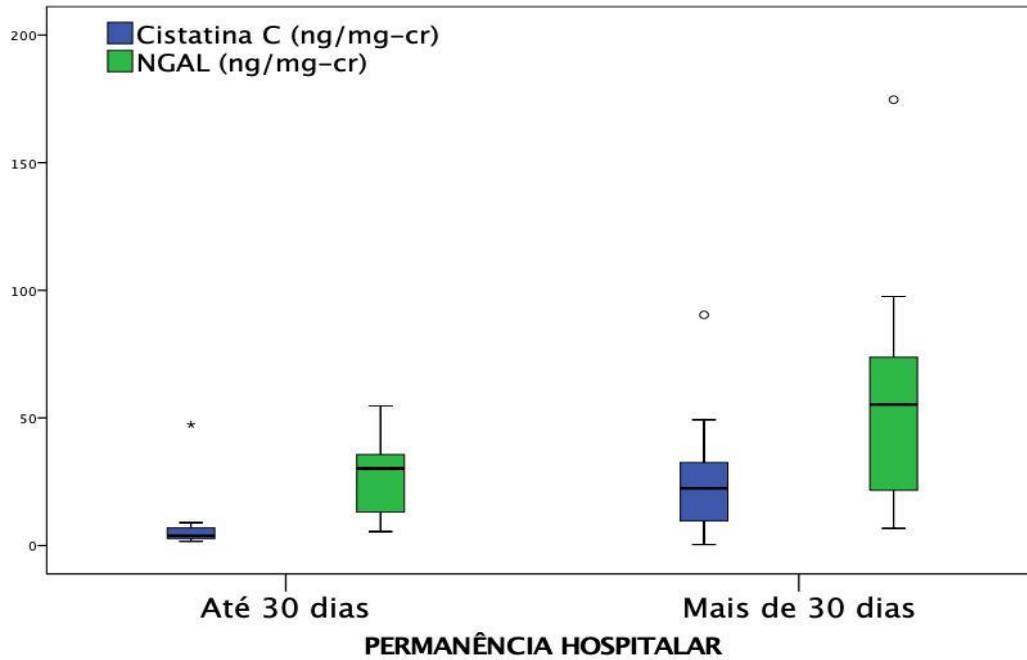
uKIM-1: molécula de lesão renal 1 urinária

uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofilica urinária

ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária.

O gráfico 1 torna evidente que os biomarcadores uCysC e uNGAL estiveram associados a um maior período de internação por parte do grupo dos doentes (infecção neonatal ou sepse). Assim, acaba levando consequentemente a um prognóstico ruim, retratado no gráfico 2, que aborda a curva operador do receptor (ROC) da sensibilidade e especificidade desses biomarcadores isolados e em combinação para melhor prognóstico por maior tempo de internação (desfecho). Em todos os casos contidos na curva houve significância estatística, incluindo uCysC e uNGAL combinados, que apresentaram área sob a curva (AUC): 0,783 e $p= 0,016$.

Gráfico 1 – uCysC (ng/mg-cr), uNGAL (ng/mg-cr) e tempo de permanência hospitalar



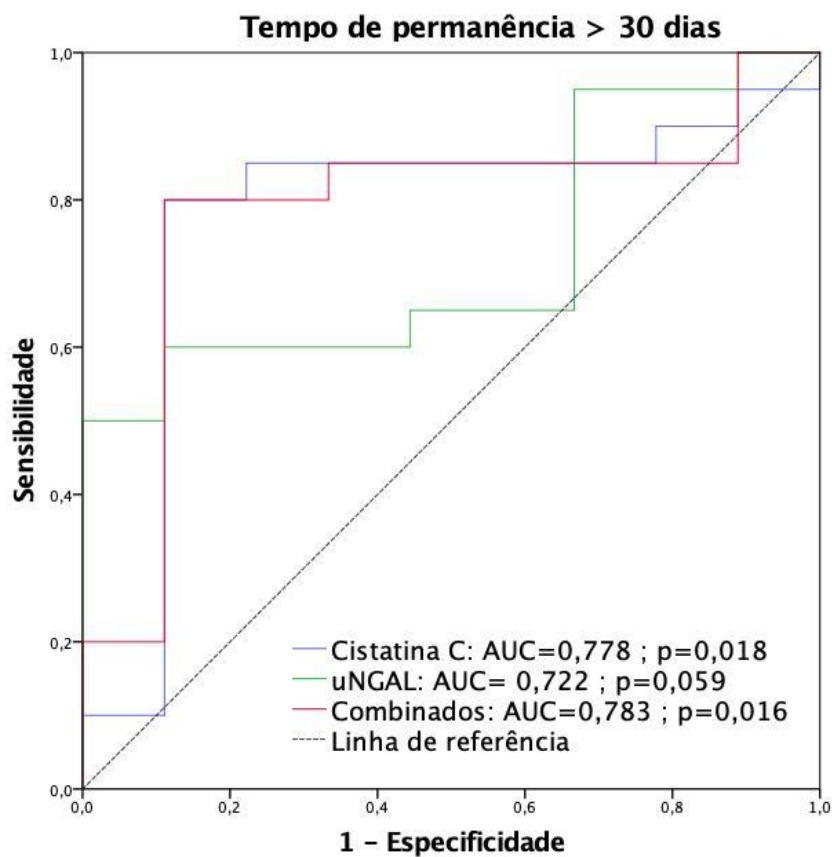
Fonte: dados da pesquisa.

CysC: cistatina C

ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária

NGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária.

Gráfico 2 – Curva ROC de sensibilidade e especificidade de uCysC (ng/mg-cr) e uNGAL (ng/mg-cr) para prognóstico por tempo de permanência hospitalar maior que 30 dias



Fonte: dados da pesquisa.
ng/mg-cr: miligrama por decilitro corrigido por creatinina urinária
ROC: curva operador do receptor
uCysC: cistatina C urinária
uNGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária
AUC: área sob a curva.

No presente estudo, foi observado que os biomarcadores quantificados, principalmente NGAL e CysC (biomarcadores de lesão renal) estiveram aumentados em grupos com alguns parâmetros desfavoráveis (grupo com maior tempo de internação e sepse ou infecção neonatal). Os RN doentes apresentaram um nível elevado de biomarcadores, o que significa que estão tendo lesão renal, apesar de não ser ainda uma injúria renal aguda clínica, que impacta em maior tempo de permanência hospitalar. Dessa forma, pode-se dizer que a lesão renal esteve associada a estes parâmetros, mesmo antes de uma IRA clínica, mostrando a importância desses biomarcadores no diagnóstico precoce de IRA.

5 DISCUSSÃO

Mesmo que a IRA seja frequente em nUTI, e que infecções, como sepse, possam desencadeá-la, a IRA nessa população ainda é pouco estudada e os fatores associados não estão totalmente elucidados. Os exames convencionais para a detecção precoce da doença não são tão sensíveis, acarretando por vezes danos irreparáveis. Dessa forma, nosso estudo abordou a IRA em RN prematuros com infecção neonatal com ou sem sepse, um grupo ainda menos estudado. Utilizamos em nosso estudo biomarcadores não tradicionais, que são mais precisos e sensíveis, úteis na detecção precoce de lesão renal, além de estarem associados ao prognóstico desses RN, o que sem dúvida facilitará a implementação de medidas terapêuticas, diminuindo tanto os custos, como a morbimortalidade.

A IRA no RN possui maior relevância quando comparada a casos em crianças e adultos, uma vez que os rins do neonato são mais propensos à hipoperfusão e apresentam menor TFG, altos níveis plasmáticos de renina, menor perfusão cortical, elevada resistência vascular e menor reabsorção tubular de sódio (COMITÉ NACIONAL DE NEFROLOGÍA, 2020). Como a nefrogênese tem início na 5ª semana e termina entre a 34ª e a 36ª semana de gestação, resultando em 700.000 a 1.000.000 néfrons/rim, a função tubular em prematuros apresenta-se imatura, com menor capacidade de reabsorver proteínas e eletrólitos e de concentrar a urina (SELEWSKI et al, 2015; COMITÉ NACIONAL DE NEFROLOGÍA, 2020).

A população correspondente aos doentes do nosso estudo e que apresentaram lesão renal, era prematura, mais especificamente, 8 RN (22,86%) prematuros extremos, 11 (31,43%) moderados, 10 (28,57%) muito pretermos, seguidos por 6 (17,14%) prematuros tardios. Essa relação que a lesão renal possui com a prematuridade pode ser explicada pelo fato de que no nascimento, a TFG é conforme a IG, assim RN com IG <32 semanas têm uma TFG reduzida, já que a embriogênese renal está incompleta. Então, por conta dessas especificidades fisiológicas, os rins fetais e neonatais prematuros são susceptíveis ao desenvolvimento de IRA (GUIGNARD; ALI, 2016; COMITÉ NACIONAL DE NEFROLOGÍA, 2020).

Mitra e colaboradores (2018), reportaram uma incidência de 14,5% (IC 95% 14,1 a 14,9%) de infecções neonatais nos primeiros 9 dias de vida e de 13,4% (IC 95% 12,9 a 13,8%) na primeira semana, em que bebês asfixiados tiveram 1,87 (IC 95% 1,73–2,03) vezes maior risco de infecção quando comparados a bebês sem asfixia ao nascimento. Quando comparamos com nosso estudo, também tivemos uma boa incidência de infecção neonatal, no entanto, foi ainda maior (24 casos, que corresponderam a 68,57%, quando comparamos no grupo doente), corroborado por Kisiel et al (2017), que encontraram dentre fatores de risco para lesão renal, a infecção, em 16% dos neonatos estudados e, Guignard e Ali (2016), que relataram que a infecção grave é também uma causa comum de morte em RN com IRA.

A sepse frequentemente está associada à IRA, que, por sua vez, é um fator de risco importante para mortalidade (LEE et al, 2018; DOBILIENÈ et al, 2019). Assim, em um estudo conduzido por Elmas, Tabel e Özdemir (2018), a sepse no grupo IRA foi significativamente maior do que no grupo controle ($P = 0,003$). Em nosso estudo, a sepse esteve presente em 11 casos, correspondendo a 31,43% dos participantes, semelhantemente aos dados encontrados por McCaffrey e colaboradores (2015), no qual a sepse esteve entre os motivos mais comuns de admissão (12/49, 24,5%), que de acordo com o Comité Nacional de Nefrología (2020), a mesma está associada ao envolvimento pré-renal de IRA devido à hipoperfusão, mas também há evidências de que produz lesão tubular direta.

Dezenove dos nossos participantes (54,3%) apresentaram asfixia ou anóxia perinatal. No entanto, diferentemente do que foi relatado pelo Comité Nacional de Nefrologia (2020) e da pesquisa realizada por Elmas, Tabel e Özdemir (2018), em que a asfixia perinatal no grupo com IRA foi significativamente maior que no grupo controle ($P = 0,001$), não encontramos em nosso estudo resultados significativos para associação entre asfixia/anóxia perinatal e desenvolvimento de lesão renal, tampouco com relação aos biomarcadores dosados.

De acordo com Zhang e col. (2020), a asfixia neonatal pode causar alterações na função glomerular e tubular, assim neonatos com asfixia mais grave têm maior probabilidade de apresentar lesão renal quando comparados a aqueles com asfixia mais leve. Os níveis de uNGAL são indicadores precoces e específicos de dano renal após asfixia. Entretanto, diferentemente dos resultados da sua pesquisa, não encontramos associação significativa entre uNGAL ou demais biomarcadores dosados e asfixia, no desenvolvimento de lesão renal ($p > 0,05$ cada).

Quanto ao uso de ventilação mecânica, em nossa pesquisa, houve 19 casos, correspondendo a 55,9%. Em uma pesquisa conduzida por McCaffrey e colaboradores (2015), a ventilação também foi necessária em mais de 50% dos casos, mais especificamente em 43 dos 49 pacientes (88%). RN prematuros que necessitaram de intubação ao nascer ($P = 0,001$) e que foram submetidos à ventilação mecânica ($P = 0,004$), tornavam-se mais susceptíveis à IRA (ELMAS; TABEL; ÖZDEMIR, 2018). Tal como no nosso estudo, Dobilienè et al (2019) não encontraram diferença significativa no número de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica entre os grupos (43 versus 23, $p = 0,16$).

Em nosso estudo, PE materna ou HAS não tiveram associação significativa com lesão renal ($p > 0,05$), corroborando com Askenazi e colaboradores (2015) que reportaram que bebês com IRA eram menos prováveis de ter mãe com PE do que bebês sem IRA (8 versus 37%; $p = 0,001$) e com Jetton et al (2017), por reportarem que bebês com IRA tinham menor probabilidade de hipertensão ($p < 0,01$) e PE ($p < 0,01$).

Esse fato ainda corrobora com Elmas, Tabel e Özdemir (2018), quando descobriram que a PE ou hipertensão não foram associadas à IRA em prematuros ($p > 0,05$), assemelhando-se aos nossos resultados para lesão renal.

Nosso estudo reportou ainda dezesseis casos de ITU materna (55,2%), que suporta o achado um tanto semelhante de Felipin (2017), com uma prevalência de 40% dessa condição. Contudo, semelhantemente ao resultado de Elmas, Tabel e Özdemir (2018), a ITU não foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$), uma vez que não detectamos lesão renal importante nos RN com mães com esse histórico. Isso mostrou que a mesma não apresentou tanta influência no desenvolvimento da lesão, contrastando com a informação de que 60% das mães de RN com IRA, cursaram com infecções, como do trato urinário, em algum período da gravidez (FELIPIN, 2017).

Os níveis medianos de sNGAL (ng/ml) encontrados em nosso estudo foram de 0,85 (0,4 - 1,39), que de acordo com o estudo desenvolvido por Kisiel e colaboradores (2017), NGAL está envolvido nos mecanismos de defesa antibacteriana, em que a inflamação é um

dos fatores que exercem efeito sobre os níveis de NGAL em fluidos corporais, independentemente da função renal.

A concentração mediana de uNGAL em ng/ml que encontramos foi de 3,14 (1,74 - 5,51) e de NGAL (ng/mg-cr) foi de 27,81 (14,29 - 58,98), um tanto semelhante aos níveis encontrados por Zwiers e col. (2015), que foram 39,5 ng/ml (intervalo interquartil [IQR], 12,4 a 168,1 ng/ml). Quanto ao uNGAL, segundo Hoffman et al (2013), infecções sistêmicas podem favorecer a capacidade desse biomarcador de predizer IRA, justificava plausível para a prevalência de 40% de IRA encontrada em seu estudo.

Zwiers e colaboradores (2015) encontraram uma mediana de permanência na UTI de 10,0 dias e IQR (6,1 a 27,0), indicando que pacientes com IRA permaneceram mais tempo na UTI e no hospital. Essas informações são suportadas por nossos resultados em relação a uNGAL ng/ml e tempo de permanência de permanência hospitalar (em mediana e percentil): até 30 dias (2,67 [1,51 - 3,12]) e superior a 30 dias (4,85 [2,42 - 5,76]), apresentando significância estatística ($p=0,010$) e, ainda pelo tempo médio de internação encontrado por Ghobrial e colaboradores (2018) de $24,6 \pm 13,3$ dias. Jetton et al (2017) também corroboram ao relatar uma mediana de 23 dias (IQR 10–61) em bebês com IRA versus 19 dias (IQR 9–36) em bebês sem a lesão, com $p < 0,0001$ e Dobilienè e col. (2019), ao encontrar um tempo médio de internação de 31,29 (desvio padrão 39,09 e mediana de 18,5 dias).

Em nosso estudo, os níveis de sNGAL ng/ml não estiveram associados à presença de infecção neonatal ou sepse, contrastando com Lee et al (2018), em que pacientes com IRA séptica apresentaram níveis significativamente mais elevados de sNGAL ($p=0,001$). Enquanto isso, uNGAL (ng/mg-cr) esteve associado à infecção neonatal ou sepse ($p=0,009$), corroborando também com Lee et al (2018), em que pacientes com IRA séptica apresentaram níveis significativamente mais elevados de uNGAL ($p < 0,001$) quando comparados àqueles pacientes sem essa condição.

CysC é uma medida mais precisa da TFG, reflete a disfunção tubular renal e seu uso para definir IRA em ensaios clínicos ou estudos parece válido (ZAPPITELLI et al, 2015; ALLEGAERT; MEKAHLI; ANKER, 2015). Askenazi e col. (2012) forneceram suporte adicional para uCysC como biomarcador de IRA em neonatos, por meio de seu estudo, em que bebês com IRA apresentaram níveis mais elevados de uCysC do que bebês sem a lesão (1123 pg/mL [IC 95%, 272-4635 pg/mL] versus 90 pg/mL [IC 95%, 39-205 pg/mL, respectivamente] e $P < 0,004$). Li e colaboradores (2012) também encontraram concentrações de uCysC preditivas de IRA (≥ 2.500 ng/mg-cr). Fato corroborado pelo presente estudo, em que os valores medianos de uCysC ng/ml que encontramos foi de 0,64 (0,2 - 2,29), expressos

como mediana e percentil, bem como de CysC (ng/mg-cr), que foram 4,78 (1,9 - 25,63).

Dentre os nossos achados, uCysC (ng/mg-cr) esteve associada à infecção neonatal ou sepse ($p= 0,001$), de maneira semelhante aos estudos de Lee e colaboradores (2018), que encontraram níveis de uCysC ($P= 0,016$ e $P= 0,046$, respectivamente) significativamente maiores em pacientes sépticos. Também com os achados de Fang et al (2018), que demonstraram correlação significativa entre os níveis inicial e máximo de uCysC e sepse, e ainda de Li e colaboradores (2013), que mostraram que uCysC, foi significativa e independentemente associada à essa condição ($p < 0,05$).

Nossos valores de uCysC em ng/ml associados ao tempo de internação menor que 30 dias e maior que 30 dias expressos em mediana e percentil foram respectivamente: 0,19 (0,14 - 0,76) e 2,24 (1,12 - 2,4), com significância estatística ($p= 0,007$), mostrando a associação do biomarcador com tempo de internação, que provavelmente favoreceu o desenvolvimento da lesão renal e um pior prognóstico. Situação suportada por Fang e colaboradores (2018), em que ambos os valores iniciais e de pico de uCysC estiveram associados ao tempo de permanência na UTI (inicial, $P < 0,001$; pico, $P < 0,001$), indicando que pode haver IRA subclínica sem perda detectável da função renal e predizendo piores desfechos clínicos.

Fang e col. (2018) reportaram a seguinte informação: o grupo dos pacientes gravemente enfermos com uCysC aumentado sem atender aos critérios atuais do KIDGO para IRA, são vulneráveis a ter IRA subclínica. Fato semelhante ao nosso estudo, uma vez que a uCysC encontrou-se elevada no grupo doente, indicando que há uma lesão renal (por ser biomarcador dessa condição), no entanto, a mesma ainda não foi detectada pelo KDIGO neonatal (por débito urinário). Assim, ainda no estudo de Fang e colaboradores (2018), uCysC pôde detectar IRA subclínica quando houve dano tubular sem oligúria ou aumento considerável de sCr, em que os pacientes nessa situação apresentavam alto risco de maior tempo de internação na UTI e de mortalidade em comparação com os demais participantes. Como a lesão tubular subclínica precede a função renal reduzida detectável, quando ambas ocorrem juntas, o prognóstico é pior.

A concentração mediana de uKIM em ng/ml que encontramos foi de 0,31 (0,17 - 0,83), expressos como mediana e percentil, assim como de uKIM-1 (ng/mg-cr) foi de 3,32 (1,59 - 7,24), um tanto semelhante aos valores encontrados por Zwiers et al (2015), em que KIM-1 correspondeu a 0,14 ng/ml (IQR, 0,08 a 0,30 ng / ml).

O KIM-1 detecta com sensibilidade até mesmo a menor lesão tubular na "doença pré-renal" relacionada à IRA (WESTHOFF et al, 2016). Em estudo desenvolvido por ElSadek

e colaboradores (2020), a curva ROC na primeira amostra revelou que a AUC do uKIM-1 foi boa, enquanto a AUC do uKIM-1/creatinina demonstrou-se muito boa. AUC de uKIM-1/creatinina foi significativamente maior quando em comparação às AUCs de creatinina e uKIM-1. Dessa forma, uKIM-1/creatinina revelou-se o melhor, seguido por uKIM-1 e logo após, a creatinina para discriminação de RN gravemente enfermos com e sem IRA.

De acordo com Westhoff e colaboradores (2016), os níveis de KIM-1 apresentaram bom desempenho diagnóstico de IRA independentemente de sua etiologia (AUC-ROC 0,83), caso corroborado por Zwiers et al (2015), no qual a concentração média de KIM-1 atingiu o pico em 12 a 24 horas ($P \leq 0,041$), com valores mais altos em casos de sepse, especialmente aqueles que atenderam aos critérios de IRA ($P < 0,001$). Entretanto, em nossa pesquisa, p não foi considerado estatisticamente significante quando associado uKIM-1 à infecção neonatal ou sepse (uKIM-1 ng/ml, $p = 0,235$) e (KIM-1 ng/mg-cr, $p = 0,071$), possivelmente pelo pequeno tamanho do N e pouco volume de algumas amostras.

Conforme Ostrowski e col. (2015), o syndecan-1 (biomarcador refletindo glicocálice endotelial) esteve aumentado e correlacionado em todos os subgrupos de pacientes, incluindo infecção local ($\rho = 0,46$, $P = 0,004$), sepse ($\rho = 0,71$, $P < 0,001$) e sepse grave ($\rho = 0,49$, $P < 0,001$), estando associado ainda ao aumento da gravidade da doença.

Puskarich e colaboradores (2016), reportaram em sua pesquisa, que os níveis de syndecan-1 foram significativamente maiores nos pacientes com evidência de IRA [193 ng/mL (IQR 63, 441) versus 93 ng/mL (IQR 23, 187); $p < 0,001$] e foram associados a maior tempo de permanência e maior taxa de mortalidade. Apoiaram também a hipótese de desenvolvimento de lesão renal em decorrência do fluido extravascular e que o dano do glicocálice está associado a resultados clínicos adversos.

Entretanto, nos nossos estudos, os níveis medianos de syndecan-1 em ng/ml foram de 17,53 (12,54 - 25,85) expressos como mediana e percentil, assim não encontramos associação deste biomarcador em ng/ml com tempo de permanência hospitalar ($p = 0,906$), situação constatada também por Wei et al (2018), que não encontraram diferenças significativas no tempo de permanência na UTI. Ainda em nosso estudo, a associação entre syndecan-1 e infecção neonatal ou sepse não se mostrou estatisticamente significante ($p = 0,113$). Possivelmente ocorreu pelo pequeno número de amostras ou ainda, segundo Puskarich e colaboradores (2016), por não estar completamente elucidado se o dano do glicocálice apresenta uma função na fisiopatologia da sepse ou se é apenas um marcador da gravidade da doença.

Demonstramos que os biomarcadores dosados neste estudo estiveram associados à lesão renal, especialmente uCysC e uNGAL, achado este que corrobora com um estudo elaborado por McCaffrey et al (2015), sugerindo que os níveis de biomarcadores de CysC e uNGAL podem auxiliar no diagnóstico de IRA, em que dentre esses, o biomarcador de melhor desempenho foi CysC.

Usamos biomarcadores sensíveis de lesão renal e conseguimos detectar uma lesão renal precoce, uma vez que NGAL e CysC aumentados são reflexos de lesão tubular renal, que provavelmente está sendo causada pela infecção neonatal ou sepse (já que nesse grupo os níveis dos biomarcadores estiveram elevados). Portanto, os RN não desenvolveram ainda a IRA clínica pelo método atual de diagnóstico e estadiamento (KDIGO neonatal), no entanto, NGAL e CysC, com boas sensibilidade e especificidade, foram capazes de apontar que o grupo que teve lesão renal terá um tempo de permanência hospitalar maior (superior a 30 dias). Assim, terão um prognóstico ruim, como apontado por Jetton e col. (2017), que mostrou que participantes com IRA tiveram 4 vezes mais chances de morte independente e permanência hospitalar mais longa, demonstrando que a IRA está associada a maus desfechos.

Nossos biomarcadores possuem boas sensibilidade e especificidade para indicar que esses RN passarão muito tempo no hospital (mais de um mês) e que já possuem lesão renal subclínica, que pode culminar posteriormente em IRA. Conseguem passar essas informações antes mesmo do diagnóstico confirmado pelo KDIGO neonatal, uma vez que através do mesmo, com base no débito urinário, nenhum RN apresentou IRA. Assim, torna-se evidente a necessidade de um aperfeiçoamento no diagnóstico em questão utilizando esses biomarcadores, uma vez que o KDIGO neonatal não foi capaz de detectar a lesão, enquanto os níveis dos biomarcadores já foram capazes de diferenciar casos de presença de sepse ou infecção neonatal, levando à uma lesão renal e conseqüentemente elevando o tempo de internação desses RN e piorando o prognóstico.

Dessa forma, mostramos a importância desses biomarcadores e como bem sugeriram Askenazi e colaboradores (2011), os mesmos podem ser utilizados a fim de aperfeiçoar significativamente a capacidade de obter o prognóstico dos RN, podendo auxiliar os pesquisadores a encontrar intervenções preventivas e terapêuticas para melhorar os resultados desses RN suscetíveis.

Tivemos uma boa curva ROC e através dela podemos informar que nossos biomarcadores (que são de lesão renal) tiveram uma capacidade preditora para maior tempo de internação hospitalar, na qual a lesão renal esteve associada a esse tempo de internação, mesmo antes do diagnóstico de IRA pelo KDIGO neonatal, mostrando que o método atual de

diagnóstico (sCr e débito urinário, no caso do nosso estudo - débito urinário) é tardio e apresenta desvantagens. Partilhamos também da ideia de Argyri e colaboradores (2013), de que um painel desses biomarcadores (como a combinação de uCysC e uNGAL apresentada na curva ROC deste estudo) pode auxiliar no diagnóstico precoce e no prognóstico desses pacientes, com alta sensibilidade e especificidade.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a pandemia, o pequeno tamanho da amostra, a existência de covariáveis potenciais, que podem ter influenciado a relação entre a lesão renal e os níveis de biomarcadores e o volume escasso de algumas amostras. Outros fatores podem ser acrescentados, por exemplo: a possível contaminação da coleta de urina, a variação do período em que foram coletadas as amostras e dados insuficientes nos prontuários, como a ausência dos valores de sCr, possibilitando utilizar apenas o valor do débito urinário, o que pode ter mascarado em alguns casos a presença de IRA.

Assim, novos estudos, especialmente em populações maiores, utilizando preferencialmente painéis de biomarcadores, com um menor número de covariáveis potenciais que podem impactar a relação entre lesão renal e os biomarcadores fazem-se necessários para resultados ainda mais favoráveis.

6 CONCLUSÕES

- O sexo feminino esteve ligeiramente mais presente na população estudada e o tempo de internação mais prevalente foi maior que 30 dias. Asfixia/anóxia perinatal, desconforto respiratório, assim como ventilação mecânica e ITU materna foram bastante frequentes. Uma parcela menor teve DHEG materna e a maior parte dos RN desenvolveu infecção neonatal, já os demais, cursaram com sepse;
- Não foi detectada IRA nos pacientes estudados, através dos critérios estabelecidos pelo KDIGO neonatal, tendo como base o débito urinário;
- uCysC e uNGAL foram significativos para lesão renal no grupo doente, indicando a lesão, mesmo antes de ser detectada IRA pelo KDIGO neonatal, por débito urinário;
- Dentre as mais significantes características demográficas e clínicas dos RN em estudo, estiveram o tempo de permanência hospitalar superior a 30 dias e a presença de infecção neonatal ou sepse, ambas associadas a uCysC e uNGAL. Entretanto, nenhuma das intervenções clínicas e intercorrências gestacionais estudadas foram significantes para a lesão renal no grupo de estudo ou estiveram associadas aos biomarcadores;

- uCysC e uNGAL demonstraram associação com o prognóstico dos RN em estudo.

REFERÊNCIAS

- ALCONCHER, L. F. *et al.* Consenso de lesión renal aguda em el recién nacido. **Arch Argent Pediatr.**, Buenos Aires, v.118, n. 1, p. S50-S58, 2020. Disponível em: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_consenso-de-lesion-renal-aguda-en-el-recien-nacido-98.pdf. Acesso em: 04 set. 2020.
- ALLEGAERT, K.; MEKAHLI, D.; ANKER, J. V. D. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, London, v. 28, n. 15, p. 1833-1838, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757591/>. Acesso em: 10 out. 2020.
- ARGYRI, I. *et al.* The role of novel biomarkers in early diagnosis and prognosis of acute kidney injury in newborns. **Am J Perinatol.**, New York, v. 30, n. 5, p. 347-352, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023560/>. Acesso em: 06 mar. 2021.
- ASKENAZI, D. *et al.* Strategies to improve the understanding of long-term renal consequences after neonatal acute kidney injury. **Pediatr Res.**, Baltimore, v. 79, n. 3, p. 502-508, 2016a. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/pr2015241.pdf>. Acesso em: 03 set. 2020.
- ASKENAZI, D. *et al.* Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. **Pediatr Nephrol.**, Berlin, v. 31, n. 5, p. 843-851, 2016b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040467/>. Acesso em: 10 out. 2020.
- ASKENAZI, D. *et al.* Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. **Pediatr Nephrol.**, Berlin, v. 30, n. 9, p. 1511-1518, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821263/>. Acesso em: 9 out. 2020.
- ASKENAZI, D. J. *et al.* Urine Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Mortality in Very Low Birth Weight Infants. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 159, n. 6, p. 907-912, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5065006/pdf/nihms817773.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2021.
- ASKENAZI, D. J. *et al.* Urine Biomarkers Predict Acute Kidney Injury in Newborns. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 161, n. 2, p. 270-275, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598122/pdf/nihms-356025.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2021.
- AYDOGDU, M. *et al.* The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. **Dis. markers.**, Chichester, v. 34, n. 2013, p. 237-246, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810366/pdf/DM34-04-740351.pdf>. Acesso em: 10 out. 2020.
- BECKER, B. F. *et al.* Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. **Br J Clin Pharmacol.**, London, v. 80, p. 389-402, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574825/pdf/bcp0080-0389.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2019.

BELLOMO, R. *et al.* Acute kidney injury in sepsis. **Intensive Care Med.**, New York, v. 43, p. 816-828, 2017. Disponível em: <https://linkspringercom.ez11.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007%2Fs-017-4755-7.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

BOLAT, F. *et al.* Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. **World j. pediatr.**, Hangzhou, v. 9, n. 4, p. 323-329, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/258529262_Acute_kidney_injury_in_a_single_neonatal_intensive_care_unit_in_Turkey. Acesso em: 10 out. 2020.

CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P. W.; STOLL, B. J. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. **Pediatr. clin. North America.**, Philadelphia, v. 60, n. 2, p. 367-389, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405627/pdf/nihms673184.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

CAO, Y., *et al.* Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. **BMC Urol**, London, v. 13, n. 41, p. 1-8, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850083/pdf/1471-2490-13-41.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2021.

CARMODY, J. B. *et al.* Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. **Clin J Am Soc Nephrol.**, Washington, v. 9, p. 2036-2043, 2014. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/9/12/2036.full.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.

CICCIA, E; DEVARAJAN, P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. **Int J Nephrol Renovasc Dis.**, London, v. 10, p. 77-84, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386613/pdf/ijnrd-10-077.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2019.

CLETO-YAMANE, T. L. *et al.* Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 275-283, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbn/v41n2/pt_2175-8239-jbn-2018-0127.pdf. Acesso em: 14 nov 2019.

COMITÉ NACIONAL DE NEFROLOGÍA. Consenso de lesión renal aguda en el recién nacido. **Arch Argent Pediatr.**, Buenos Aires, v. 118, n. 1, p. S50-S58, 2020. Disponível em: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_consenso-de-lesion-renal-aguda-en-el-recien-nacido-98.pdf. Acesso em: 02 de mar. 2021.

DAI, X. *et al.* Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injur. **Critical Care**, London, v. 19, n. 1, p. 223, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449565/pdf/13_054_2015_Article_941.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

DEVARAJAN, P. NGAL for the detection of acute kidney injury in the emergency Room. **Biomark Med.**, London, v. 8, n. 2, p. 217-219, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106139/pdf/nihms-613137.pdf>. Acesso em: 10 out. 2020.

DOBILIENÈ, D. *et al.* Early Diagnosis and Prognostic Value of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. **Medicina**, Basel, v. 55, n. 506, p. 1-11, 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724053/pdf/medicina-55-00506.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2021.

DUSSE, L. M. S. *et al.* Biomarkers of renal function: what is currently available? **Rev. bras. anal. clin.**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 1, p. 41-51, 2017. Disponível em: <https://pdfs.semantic scholar.org/52a4/f4ac7acd0bca62431ba8f7d3925bf416dd27.pdf?ga=2.204935890.355284560.1573876794-1809565725.1567292104>. Acesso em: 16 nov. 2019.

ELMAS, A. T.; TABEL, Y.; ÖZDEMİR, R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. **J Clin Lab Anal.**, New York, v. 32, p. e22441, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817040/pdf/JCLA-32-e22441.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2021.

ELSADEK, A. E. *et al.* Kidney injury molecule-1/creatinine as a urinary biomarker of acute kidney injury in critically ill neonates. **J. Pediatr. Urol.**, Kidlington, v. 16, p. 688.e1-688.e9, 2020. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477513120304071?token=56C0D6F9CB731895F5F012237AECBA6901D63A0FB68D12B7D986A4A499D949BC03BE73382E5FECAAC079E88A5F73F2C1>. Acesso em: 05 mar. 2021.

ENDRE, Z. H. Assessing Renal Recovery after Acute Kidney Injury: Can Biomarkers Help? **Nephron.**, Basel, v. 140, n. 2, p. 86-89, 2018. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/492290>. Acesso em: 16 nov. 2019.

ERGIN, B. *et al.* The renal microcirculation_in sepsis. **Nephrol Dial Transplant.**, Oxford, v. 30, n. 2, p. 169-177, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/262537469Therenalmicrocirculation_in_sepsis/link/580a012408ae45e02c0d625c/download. Acesso em: 16 nov. 2019.

FANG, F. *et al.* Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. **Critical Care**, London, v. 22, n. 1, p. 256, 2018. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2193-8>. Acesso em: 10 out. 2020.

FELIPIN, Larissa Carolina Segantini. Resultados e discussões. In: FELIPIN, Larissa Carolina Segantini. **Insuficiência renal aguda e prematuridade em serviços de neonatologia em um município do sul do Brasil**. 2017. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, 2017. Disponível em: <http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/5785>. Acesso em: 10 out. 2020. p. 35.

FERENBACH, D. A.; BONVENTRE, J. V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. **Nature reviews. Nephrology.**, London, v. 11, n. 5, p. 264-276, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2015.3>. Acesso em: 10 out. 2020.

FREIRE, K. M. S. *et al.* Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients. **Rev. bras. ter. Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 166-174, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103507X2010000200011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2019.

GARUNKŠTIENĖ, R. *et al.* Acute kidney injury in an extremely low birth weight infant with nephrolithiasis: a case report. **Acta Med Litu.**, Lituânia, v. 25, n. 3, p. 166-172, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392603/>. Acesso em: 10 out. 2020.

GENC, G. *et al.* Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. **Am J Perinatol.**, New York, v. 30, n. 3, p. 245-52, 2013. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1323587>. Acesso em: 17 nov. 2019.

GHOBRIAL, E. E. *et al.* Risk Factors Associated with Acute Kidney Injury in Newborns. **Saudi J Kidney Dis Transpl.**, Riyadh, v. 29, n. 1, p. 81-87, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/323124089_Risk_factors_associated_with_acute_kidney_injury_in_newborns. Acesso em: 06 mar. 2021.

GODIN, M; MURRAY, P; MEHTA, R. L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. **Semin Nephrol.**, Philadelphia, v. 35, n.1, p. 12-22, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617729/pdf/nihms-668551.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

GOLDSTEIN, S. L. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation. **Contrib Nephrol.**, Basel, v. 174, p. 163-72, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000329394>. Acesso em: 14 nov. 2019.

GOLL, C. M. *et al.* Urinary NMR Profiling in Pediatric Acute Kidney Injury - A Pilot Study. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 21, n. 4, p. 1187, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072839/>. Acesso em: 10 out. 2020.

GREENBERG, J. H.; PARIKH, C. R. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AKI in Children: One Size Does Not Fit All. **Clin J Am Soc Nephrol.**, Washington, v. 12, n.9, p. 1551-1557, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586584/>. Acesso em: 10 out. 2020.

GUIGNARD, J-P; ALI, U. S. Acute Renal Failure in the Neonate. **J Pediatr Intensive Care**, New York, v. 5, p. 42-49, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6512463/pdf/10-1055-s-0035-1564735.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2021.

GUPTA, C.; MASSARO, A. N.; RAY, P. E. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **Pediatr Nephrol.**, Berlin, v. 31, n. 7, p. 1167-1178, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882244/>. Acesso em: 10 out. 2020.

HANNA, M. H.; ASKENAZI, D. J; SELEWSKI, D. T. Drug Induced Acute Kidney Injury in Neonates. **Curr Opin Pediatr.**, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 180-187, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824298/>. Acesso em: 10 out. 2020.

HOFFMAN, S. B. *et al.* A Novel Urinary Biomarker Profile to Identify Acute Kidney Injury (AKI) in Critically Ill Neonates - A Pilot Study. **Pediatr Nephrol.**, Berlin, v. 28, n. 11, p. 2179-2188, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117312/pdf/nihms496333.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2021.

- IZQUIERDO-GARCIA, J. *et al.* Identification of novel metabolomic biomarkers in an experimental model of septic acute kidney injury. **Am J Physiol Renal Physiol.**, Bethesda, v. 316, n. 1, p. F54–F62, 2019. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00315.2018>. Acesso em: 10 out. 2020.
- JANG, H. R.; RABB, H. Immune cells in experimental acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology.*, London, v. 11, n. 2, p. 88-101, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331787/>. Acesso em: 10 out. 2020.
- JETTON, J. G.; ASKENAZI, D. Acute kidney injury in the neonate, **Clin. Perinatol.**, Philadelphia, v. 41, n. 3, p. 487-502, 2014. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0095510814000414?token=F9F830E87F36EDC184C04F12C3034DA612B67C69A57115A66E67B5B5A6745F6033BBB5C1282A227F05318D85C67524EA>. Acesso em: 26 fev. 2021.
- JETTON, J. G.; ASKENAZI, D. J. Update on acute kidney injury in the neonate. **Curr Opin Pediatr.**, Philadelphia, v. 24, n. 2, p. 191-196, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545784/>. Acesso em: 14 nov. 2019.
- JETTON, J. G. *et al.* Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. **Lancet Child Adolesc Health.**, London, v. 1, n. 3, p. 184-194, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933049/>. Acesso em: 10 out. 2020.
- JUNG, J. H. *et al.* Proteomic identification of early urinary-biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. **Sci. rep.**, London, v. 10, n. 4057, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60890-x>. Acesso em: 10 out. 2020.
- KADDOURAH, A. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. **N Engl J Med.**, Boston, v. 376, n. 1, p. 11-20, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322803/>. Acesso em: 14 nov. 2019.
- KDIGO kidney disease: improving global outcomes acute kidney injury work group. **KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ACUTE KIDNEY INJURY.** New York: Kidney inter. Suppl., v. 2, s. 1, p. 1-138, 2012. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2021.
- KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Crit. Care.**, London, v. 17, n. 1, p. 204, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057151/pdf/cc11454.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.
- KISIEL, A. *et al.* Effect of perinatal risk factors on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) level in umbilical and peripheral blood in neonates. **Central European Journal of Immunology**, Warsaw, v. 42, n. 3, p. 274-280, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708209/pdf/CEJI-42-30872.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2021.
- LEE, C-W. *et al.* A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. **World j.**

emerg. surg., London, v. 13, p. 41, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131912/>. Acesso em: 10 out. 2020.

LEVI, T. M. *et al.* Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. **Rev Bras Ter Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, p. 290-296, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031880/pdf/rbti-25-04_0290.pdf. Acesso em: 16 nov. 2019.

LI, Y. *et al.* Impact of sepsis on the urinary level of interleukin-18 and cystatin C in critically ill neonates. **Pediatr Nephrol**, Berlin, 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. *et al.* Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 27, p. 851-860, 2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3315640/pdf/467_2011_Article_2072.pdf. Acesso em: 27 fev. 2021.

LIBORIO, A. B.; BRANCO, K. M.; BEZERRA, C. T. M. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers, **Biomed. Res. Int.**, London, v. 2014, n. 601568, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964763/>. Acesso em: 14 nov. 2019.

LIBORIO, A. B. *et al.* Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. **Am J Trop Med Hyg.**, Baltimore, v. 92, n. 3, p. 611-616, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350560/pdf/tropmed-92-611.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2019.

LIBORIO, A. B. *et al.* Visceral leishmaniasis in children: A cohort of 120 patients in a metropolitan city of Brazil. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v. 31, n. 5, p. 451-454, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Geraldo_Silva_Junior2/publication/51582746_Visceral_leishmaniasis_in_childrenA_cohort_of_120_patients_in_a_metropolitan_city_of_Brazil/links/559ba80308ae5d8f39383003/Visceral-leishmaniasis-in-children-A-cohort-of-120-patients-in-a-metropolitan-city-of-Brazil.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

LIN, J. *et al.* False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine-Based Criteria. **Clin J Am Soc Nephrol.**, Washington, v. 10, n. 10, p. 1723-1731, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594067/>. Acesso em: 10 out. 2020.

MALLA, M. A., *et al.* Prevalence and outcome of acute kidney injury, as defined by the new Kidney Disease Improving Global Outcomes guideline, in very low birth weight infants. **World J Nephrol**, Pleasanton, v. 6, n. 5, p. 229-235, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592427/pdf/WJN-6-229.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MCCAFFREY, J. *et al.* Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 30, p. 1861-1871, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549390/pdf/467_2015_Article_3089.pdf. Acesso em: 01 mar. 2021.

MCWILLIAM, S. J. *et al.* Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. **Pediatr**

Nephrol, Berlin, v. 32, n. 11, p. 2015-2025, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624973/>. Acesso em: 10 out. 2020.

MENESES, G. C. *et al.* Visceral leishmaniasis-associated nephropathy in hospitalised Brazilian patients: new insights based on kidney injury biomarkers. **Trop Med Int Health**, Hoboken, v. 23, p. 1046-1057, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tmi.13127>. Acesso em: 29 dez. 2023.

MENESES, Gdayllon Cavalcante. Quantificação dos novos biomarcadores renais e biomarcadores inflamatórios. In: MENESES, Gdayllon Cavalcante. **Investigação de novos biomarcadores renais em pacientes com leishmaniose visceral: Biomarcadores renais na Leishmaniose visceral**. 2017. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/28725/1/2017_tese_gcmeneses.pdf. Acesso em: 18 fev. 2021. p. 44-47.

MITRA, D. K. *et al.* Incidence and risk factors of neonatal infections in a rural Bangladeshi population: a community-based prospective study. **J. Health Popul. Nutr.**, Dhaka, v. 37, n. 6, p. 1-11, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845215/pdf/41043_2018_Article_136.pdf. Acesso em: 02 mar. 2021.

MONTOMOLIA, J.; DONATI, A.; INCE, C. Acute Kidney Injury and Fluid Resuscitation in Septic Patients: Are We Protecting the Kidney? **Nephron.**, Basel, v. 143, n. 3, p. 170-173, 2019. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/501748>. Acesso em: 16 nov. 2019

NADA, A.; BONACHEAC, E. M.; ASKENAZI, D. Acute kidney injury in the fetus and neonate. **Semin Fetal Neonatal Med.**, Amsterdam, v. 22, n. 2, p. 90-97, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373985/>. Acesso em: 10 out. 2020.

NASCIMENTO, W. L. S., OLIVEIRA, M. F, ARAÚJO, G. L. S. Infecção do Trato Urinário em Gestantes usuárias do Sistema Único De Saúde. **Ensaios e Ciência**, Londrina, v. 16, n. 4, p. 111-123, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279752013_INFECCAO_DO_TRATO_URINARIO_EM_GESTANTES_USUARIAS_DO_SISTEMA_UNICO_DE_SAUDE. Acesso em: 10 out. 2020.

NEVES, F. M. *et al.* Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients. **J Transl Med**, London, v. 17, n. 1, p. 121, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458699/pdf/12967_2019_Article_1875.pdf. Acesso em: 17 nov. 2019.

NGA, H. S., *et al.* Sepsis and AKI in Clinical Emergency Room Patients: The Role of Urinary NGAL. **BioMed Res. Int.**, London, v. 2015, n. 413751, p. 1-8, 2015. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/413751.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2021.

OSTROWSKI, S. R. *et al.* Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: An observational study. **J. Crit. Care**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 90-96, 2015. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0883944114004134?token=446A627C8E4B7B427071FD1618B82B84D3A4FD7D390AE81C14BCC504FE39A819F9A7A0CC075112426A43A1468A2D3C8B>. Acesso em: 06 mar. 2021.

PERES, L. A. B. *et al.* Biomarkers of acute kidney injury. **J Bras Nefrol.**, São Paulo, v. 35, n.

3, p. 229-236, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n3/v35n3a10.pdf>. Acesso em: 10 out. 2020.

PLOTNIKOV, E. I., *et al.* Mechanisms of LPS-Induced Acute Kidney Injury in Neonatal and Adult Rats. **Antioxidants**, Basel; v. 7, n. 8, p. 105, 2018. Disponível em: [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115895/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115895/). Acesso em: 10 out. 2020.

POLIN, R. A. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. **Pediatrics.**, Evanston, v. 129, n. 5, p. 1006-1015, 2012. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/129/5/1006.full.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

PUSKARICH, M. A. *et al.* Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at a high risk of intubation following large volume intravenous fluid resuscitation. **J Crit. Care**, Philadelphia, v. 36, p. 125-129, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6371967/pdf/nihms-1008269.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2021.

RUSSELL, A. R. B. Neonatal sepsis. **Paediatrics and international child health.**, Maney, v. 25, p. 6, p. 271-275, 2015. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/41e3/6910436d307c1c501a9a5c325559c8ab6f0f.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

SELEWSKI, D. T., *et al.* Neonatal acute kidney injury. **Pediatrics.**, Evanston, v. 136, n. 2, p. e463-e473, 2015. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/content/136/2/e463>. Acesso em: 05 mar. 2021.

SETHI, S. K., *et al.* Neonatal Acute Kidney Injury: A Survey of Perceptions and Management Strategies Amongst Pediatricians and Neonatologists. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 7, n. 553, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972501/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SHAHRAKI, B. N., *et al.* Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. **BMC Nephrology**, London, v. 18, n. 120, p. 1-13, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379579/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Bol Cient Pediatr.**, Porto Alegre, v. 1, n. 1, p. 29-35, 2012. Disponível em: https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152124bcped_12_01_06.pdf. Acesso em: 22 fev. 2021.

SIMONSEN, K. A., *et al.* Early-Onset Neonatal Sepsis. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 27, n. 1, p. 21-47, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910904/pdf/zcm21.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2019.

SINGER, M., *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Neonatologia. **Prevenção da prematuridade: uma intervenção da gestão e da assistência.** Rio de Janeiro,

RJ: SBP, 2017. 6p. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399bDocCient_Prevencao_da_prematuridade.pdf. Acesso em: 17 nov. 2019.

TESCH, G. H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. **Nephrology**, Carlton, v. 15, n. 6, p. 609-616, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/47154973Review_Serum_and_urine_biomarkers_of_kidney_disease_A_pathophysiological_perspective/link/5a3aeb45458515a77aa8ca01/download. Acesso em: 16 nov. 2019.

TIMOVSKA, S. N.; CEKOVSKA, S.; TRAJKOVSKA, T. Acute kidney injury in newborns. **Sec. of Med. Sci.**, Skopje, v. 36, n. 3, p. 83-89, 2015. Disponível em: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/prilozi.2015.36.issue-3/prilozi-2015-0082/prilozi-2015-0082.pdf>. Acesso em: 14 nov 2019.

TIMOVSKA, S. N.; JORDANOVA, O.; BABINKOSTOVA, Z. Using Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II (SNAPPE II) in Neonates with Acute Kidney Injury. **Maced J Med Sci.**, Skopje, v. 7, n. 21, p. 3559-3563, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986533/pdf/OAMJMS-7-3559.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2021.

TU, Y., *et al.* Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. **Renal Fail.**, New York, v. 36, n. 10, p. 1559-1563, 2014. Disponível em: <https://www.tandfonline.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.3109/0886022X.2014.949764?needAccess=true>. Acesso em: 16 nov. 2019.

UCHIMIDO, R.; SCHMIDT, E. P.; SHAPIRO, N. I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. **Crit Care**, London, v. 23, n. 16, p. 1-12, 2019. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-018-2292-6>. Acesso em: 17 nov. 2019.

UWAEZUOKE, S. N. Acute kidney injury in children: Enhancing diagnosis with novel biomarkers. **Journal of Acute Disease.**, Haikou, v. 5, n. 4, p. 267-270, 2016. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2221618916300579?token=6AE2173022158302AAD8E27B6B69F88D7E3FDE14AC16B7160F096BF505BC2CC821F362A3D8C3E2C3F437EF5BE5B590C1>. Acesso em: 16 nov. 2019.

VACHVANICHSANONG, P. *et al.* Neonatal acute kidney injury in a tertiary center in a developing country. **Nephrol Dial Transplant.**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 973-977, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/51678912_Neonatal_acute_kidney_injury_in_a_tertiary_center_in_a_developing_country. Acesso em: 10 out. 2020.

WATANABE, M. *et al.* Urinary NGAL in patients with and without acute kidney injury in a cardiology intensive care unit. **Rev Bras Ter Intensiva.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 347-354, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v26n4/0103-507X-rbti-26-04-0347.pdf>. Acesso em: 10 out. 2020.

WEI, S. *et al.* Elevated Syndecan-1 after Trauma and Risk of Sepsis: A Secondary Analysis of Patients from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial. **J Am Coll Surg.**, Chicago, v. 227, n. 6, p. 587-595, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252161/pdf/nihms-1507735.pdf>. Acesso em: 01/03/21.

WESTHOFF, J. H. *et al.* Urinary biomarkers for the differentiation of prerenal and intrinsic pediatric acute kidney injury. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 31, p. 2353-2363, 2016. Disponível em: [https://go-gale.ez11.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?&id=GALE|A471022918&v=2.1 &u=capes&it=r&p=AONE&sw=w](https://go-gale.ez11.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?&id=GALE|A471022918&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w). Acesso em: 10 out. 2020.05 mar. 2021.

WESTHOFF, J. H. *et al.* Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury. **Eur J Pediatr.**, Heidelberg, v. 176, n. 6, p. 745-755, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-017-2907-y>. Acesso em: 10 out. 2020.

XIE, Y. *et al.* High urinary excretion of kidney injury molecule-1 predicts adverse outcomes in acute kidney injury: a case control study. **Crit Care**, London, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2016. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018198/pdf/130542016Article1455.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2019.

YOUSSEF, D., *et al.* Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. **Saudi J Kidney Dis Transpl.**, Riyadh, v. 26, n. 1, p. 67-72, 2015. Disponível em: <http://www.sjkd.org/article.asp?issn=13192442;year=2015;volume=26;issue=1;spage=67;epage=72;aulast=Youssef>. Acesso em: 14 nov. 2019.

ZAPPITELLI, M. *et al.* Association of Definition of Acute Kidney Injury by Cystatin C Rise With Biomarkers and Clinical Outcomes in Children Undergoing Cardiac Surgery. **JAMA Pediatr.**, Washington, v. 169, n. 6, p. 583-591, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506750/>. Acesso em: 10 out. 2020.

ZHANG, F. *et al.* Diagnostic value of plasma tryptophan and symmetric dimethylarginine levels for acute kidney injury among tacrolimus-treated kidney transplant patients by targeted metabolomics analysis. **Sci. Rep.**, London, v. 8, n. 14688, p.1-10, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168546/>. Acesso em: 10 out. 2020.

ZHANG, U. *et al.* Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care.**, London, v. 20, n. 41, p. 1-13, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754917/pdf/13054_2016_Article_1212.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

ZHANG, W. R. *et al.* Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. **J Am Soc Nephrol**, Baltimore, v. 26, n. 12, p. 3123-3132, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855775/>. Acesso em: 10 out. 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. **Med Princ Pract**, Basel, v. 29, p. 285-291, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315142/pdf/mpp-0029-0285.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2021.

ZUK, A; BONVENTRE, J. Acute Kidney Injury. **Annu Rev Med.**, Palo Alto, v. 67, p. 293-307, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845743/>. Acesso em: 10 out. 2020.

ZWIERS, A. J. M. *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies critically ill young children with acute kidney injury following intensive care admission: a prospective cohort study. Zwieters et al. **Crit Care.**, London, v. 19, p. 181, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4422047/pdf/13054_2015_Article_910.pdf. Acesso em: 27 fev. 2021.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

TÍTULO DA PESQUISA: “NOVOS BIOMARCADORES PREDITORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS COM SEPSE: DIAGNÓSTICO PRECOCE”

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Joycilene da Silva Barbosa.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1210, Bairro Rodolfo Teófilo, CEP 60430-370, Fortaleza-Ceará-Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LPHGDH).

Telefones para contato: (85) 99790-8815/ 98603-5519.

Prezado(a) Colaborador(a),

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa **“NOVOS BIOMARCADORES PREDITORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS COM SEPSE: DIAGNÓSTICO PRECOCE”**. Este estudo irá investigar novos exames para a detecção precoce de doença nos rins de recém nascidos.

A participação no estudo será através da coleta de exames de sangue e de urina, que será feita junto com os exames de rotina enquanto seu filho estiver internado no hospital.

Você não terá nenhum custo nem receberá vantagem financeira. Você está esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. A participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a entrevista, avaliação e exames sem nenhum prejuízo para você. Seu filho(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação para preservar seu anonimato. Somente o pesquisador responsável e sua equipe saberá que você está participando desta pesquisa. Ninguém mais saberá da sua participação.

O(s) procedimento(s) utilizado(s) na pesquisa, apresenta um risco mínimo de constrangimento que pode decorrer dos resultados obtidos com os exames laboratoriais, que será reduzido pela(o) sigilo médico.

Os benefícios esperados com a pesquisa são no sentido de identificar precocemente e, dessa forma, tratar recém nascidos que possam ter doença nos rins, evitando futuras complicações.

Se for necessário algum tratamento, orientação, encaminhamento, por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que seu filho tem alguma doença que precise de tratamento, será dado encaminhamento pelo próprio pesquisador ao Núcleo Atenção Médica Integrada, da Universidade de Fortaleza, localizado na Rua Desembargador Floriano Benevides, 221 – Bairro Edson Queiroz (ao lado do Fórum Clóvis Beviláqua).

Todos os dados e informações que você nos fornecer serão guardados de forma sigilosa. Garantimos a confidencialidade e a privacidade dos seus dados e das suas informações. Tudo que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que seja conseguido por meio do prontuário será utilizado somente para esta pesquisa.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados pelo pesquisador por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador, e a outra será fornecida a você.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____
_____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores. Ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em deixar seu filho(a) participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Nome do pesquisador responsável: Joycilene da Silva Barbosa.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1210, Bairro Rodolfo Teófilo, CEP 60430-370, Fortaleza-Ceará-Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LPHGDH).

Telefone para contato: (85) 99790-8815/ 98603-5519.

Horário de atendimento: Manhã e Tarde.

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza, CE.

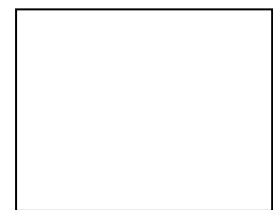
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de Fortaleza-
COÉTICA

Av. Washington Soares, 1321, Bloco M, Sala da Diretoria de Pesquisa e
Desenvolvimento e Inovação.

Bairro Edson Queiroz, CEP 60811-341. Telefone (85) 34773122, Fortaleza, CE.

Fortaleza- CE, _____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável pelo participante



Impressão dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**ANEXO**

A coleta de sangue (soro) será feita a partir do reaproveitamento da coleta realizada rotineiramente no hospital.

A urina será coletada pela equipe de enfermagem do próprio hospital, especificamente para o projeto, sendo encaminhada para análise no Laboratório de pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais (LNDR), localizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (UFC). Ao final, a amostra será desprezada, no entanto, em casos de “sobra” de material biológico, este será armazenado e acondicionado, na responsabilidade de Joycilene da Silva Barbosa até o momento de ser desprezado.

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO (Folha 1)

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS E AMOSTRAS			
RN de:		Código de congelamento:	Grupo:
Nº prontuário:	Setor:	Leito:	Data admissão hospital: Hora:
Data de nascimento:	Hora:	Data de admissão setor:	Hora:
Vindo de: () SP1 () SP2 () Outro (qual)?		Data alta hospitalar:	Hora:
Idade gestacional:	Idade (h/dias):	Tempo de permanência setor:	
Classificação (RNT/ AIG): () RNPT () RNT () RNpósT () PIG () AIG () GIG		Tempo de permanência hospital:	
Apgar (1ºmin-5ºmin): Saudável: () S () N		Doença renal: () S () N	
Peso ao nascer:		Doença genética/congênita/hereditária: () S () N	
Peso atual (col e rec soro):		Qual?	
Peso atual (col e rec urina):		Malformação: () S () N	
Estatura: PC: PT:		Qual?	
Sexo: () M () F RN: () S () N		Doença hepática: () S () N	
Transplante: () S () N Qual?		Outra comorbidade (IC, IR, asfixia, LES, etc): () S () N	
Sepse: () S () N () Precoce () Tardia () Clínica () Presumida () Confirmada cultura/hemocultura		Qual?	
Etiologia da sepse:		Triagem neonatal/testes: () S () N Alteração:	
Patógeno isolado:		Exame físico ok: () S () N Alteração:	
Diagnóstico: / /		Catéter: () S () N Local?	
Submetido à cirurgia: () S () N Qual?		Ventilação mecânica: () S () N Duração:	
INN: () S () N		Intubação: () S () N Duração:	
Tipo/etiologia:		Data col soro: Hora:	
Diagnóstico: / /		Data recol soro: Hora:	
Col soro AC: () S () N Recol soro AC: () S () N		Data col urina: Hora:	
Col soro > 48 h: () S () N Recol soro > 48h: () S () N		Data recol urina: Hora:	
Medicação: () S () N Qual?		Col diagnóstico soro: () S () N	
D. medicação/col e rec: *		Recol diagnóstico soro: () S () N	
OBS:		Col diagnóstico urina: () S () N	
		Recol diagnóstico urina: () S () N	
		Endereço:	
		Telefone (responsável):	
		Identidade/CPF (responsável):	

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO (Folha 2)

DADOS DA GESTANTE			
Parto: () Vaginal () Cesárea () Simples () Múltiplo	Hora:	Data admissão:	Hora:
Idade:		Data alta hospitalar:	Hora:
Data de nascimento:		EXAMES	RESULTADO
Escolaridade:			DATA: / /
Estado civil:		VDRL	
Motivo internação:		HIV	
Álcool: () S () N *		Hepatite B	
Tabagismo: () S () N *		Hepatite C	
Drogas ilícitas: () S () N *		Toxoplasmose	
Histórico materno (D. ren, ITU, LES, etc): *		Citomegalovírus	
Histórico familiar (D. ren, LES, etc): *		Sumário de urina	
Intercorrência gestacional/parto (eclmp, DMG, rpt mem, plac prév, hemrg, etc): () S () N Qual? *		Outros:	
Vacinas:			
Medicação durante a gestação: () S () N Qual?			
Medicação durante a internação: () S () N Qual?			
OBS:		OBS:	

ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À REVISTA



**NON-TRADITIONAL BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY
INJURY IN PREMATURE NEWBORNS WITH SEPSIS: EARLY
DIAGNOSIS**

Journal:	<i>Brazilian Journal of Nephrology</i>
Manuscript ID	JBN-2020-0222
Manuscript Type:	Review Article
Date Submitted by the Author:	12-Oct-2020
Complete List of Authors:	da Silva Barbosa, Joycilene; Federal University of Ceara, Universidade Federal do Ceará da Silva Júnior, Geraldo Bezerra; University of Fortaleza Meneses, Gdayllon; Federal University of Ceara, Medical Sciences Graduate Program Martins, Alice Maria; Federal University of Ceara, Pharmacology Graduate Program Daher, Elizabeth; Federal University of Ceará Walter Cantídio Teaching Hospital, Post-Graduate Program in Medical Sciences, Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine Machado, Rosângela Pinheiro Gonçalves; University of Fortaleza, Neonatology Lemes, Romélia ; Federal University of Ceara, Department of Clinical and Toxicological Analysis Lemes, Romélia Pinheiro; Universidade Federal do Ceará, Ciências Farmacêuticas
Keywords - Please find your keywords from the following lists: http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.:	Acute Kidney Injury, Sepsis, Premature, Newborn, Biomarkers