

Plataforma metabolômica associada a algoritmos de inteligência artificial para detecção não invasiva da sepse em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Mayla Silva Borges^{1,2,3}, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira^{3,4}, Camila Piqui Nascimento³, Caio Augusto de Lima³, Priscilla Larissa Silva Pires³, Kelvyn Lucas Santos Zanetti⁴, Bianca Landi Visconti Ferreira Gauze Rodrigues⁴, Rayany Cristina de Souza^{1,2}, Douglas Carvalho Caixeta^{1,2}, Mario Machado Martins², Paula de Souza Santos², Hebréia Oliveira Almeida Souza², Tiara da Costa Silva², Bianca Uliana Picolo², Mariana Gonçalves Gomes Tivolone⁴, Vânia Olivetti Steffen Abdallah³, Luiz Ricardo Goulart^{2,†}, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo³, Robinson Sabino-Silva^{1,2,3*}

1 Centro de Inovação em Diagnóstico Salivar e Nanobiotecnologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Minas Gerais (MG), Brasil.

2 Laboratório de Nanobiotecnologia Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho, Instituto de Biotecnologia, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Minas Gerais (MG), Brasil.

3 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Minas Gerais (MG), Brasil.

4 Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – HC-UFU – Minas Gerais (MG), Brasil.

5 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia – UFU – Minas Gerais (MG), Brasil.

† *In memoriam*

Objetivo: Identificar novos biomarcadores urinários da sepse por meio de metabolômica não-direcionada e desenvolver uma plataforma inovadora baseada em metabólitos urinários associados à inteligência artificial para detecção da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com muito baixo peso ao nascer. **Métodos:** Estudo longitudinal baseado em análise de urina coletada no segundo dia de vida de recém-nascidos pré-termos com idade gestacional <30 semanas e com muito baixo peso (<1500g), com ou sem sepse, usando metabolômica não-direcionada. As amostras foram analisadas por um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplado a espectrometria de massa (MS) de alta resolução com *eletrospray* de injeção de fluxo. Aprovação ética CAAE: 36471314.5.0000.5152. **Resultados:** 77 amostras de urina do segundo dia de vida foram analisadas, incluindo 40 amostras de recém-nascidos com sepse (8 confirmados por hemocultura e 32 com diagnóstico clínico) e 37 sem sepse. Foram identificados 1.105 metabólitos nas amostras de urina, dos quais 41 foram selecionados para análise estatística após aplicação de filtro de frequência de 50% em pelo menos um grupo. A análise estatística, realizada por meio do teste T não

pareado com $p < 0,05$ e expressão ≥ 2 , revelou 8 metabólitos diferencialmente expressos entre neonatos com sepse de neonatos sem sepse, indicando alterações no metabolismo de aminoácidos (*Aspartyl-aspartyl-aspartic acid*, *Tyrosyl-tyrosine*, *L-Aspartyl-L-arginine*, *N'-diacetylcystine* e *N-acetyl-L-tyrosine*) e no metabolismo lipídico (*Phosphatidylethanolamine* (36:4), *Lysophosphatidylcholine* (28:3) e *Phosphatidylserine* (39:3)) na fase inicial da sepse neonatal. Os metabólitos identificados também foram submetidos à análise por algoritmos de inteligência artificial e a classificação com o melhor desempenho discriminatório entre neonatos com sepse de neonatos sem sepse foi pelo algoritmo *Neural Network* apresentando acurácia de 85,5%, sensibilidade de 80,43% e especificidade de 97,06%. **Conclusão:** Em conjunto, 8 metabólitos pioneiros mostraram-se promissores para serem utilizados como novos biomarcadores urinários na detecção precoce da sepse neonatal de forma complementar à hemocultura. A plataforma de detecção não-invasiva da sepse neonatal baseada em metabolômica urinária e inteligência artificial apresenta potencial de transformar a abordagem atual no diagnóstico da sepse neonatal, permitindo intervenções céleres e precisas que proporcionam redução na resistência antimicrobiana e drástica diminuição dos custos e sequelas associados ao tratamento tardio da sepse.