

Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19

Acute kidney injury in patients with COVID-19

José Antonio Tesser Poloni¹

Viviane Schmitt Jahnke¹

Liane Nanci Rotta²

Resumo

Apesar de inicialmente terem surgido como agentes etiológicos de resfriados comuns, os coronavírus se tornaram uma ameaça global no século XXI, provocando síndromes respiratórias com alto poder de transmissão e contribuindo para quadros graves que podem levar à morte. Além dos coronavírus que emergiram no século XXI, quatro outros coronavírus humanos são mundialmente endêmicos e atualmente representam até 30% das infecções do trato respiratório superior em adultos. A pandemia atual de Síndrome Respiratória Aguda Grave causada por SARS-CoV-2, denominada COVID-19, vem aumentando sua casuística de forma importante, causando o colapso dos sistemas de saúde. Além dos danos ao sistema respiratório, a insuficiência renal aguda (IRA) é uma importante complicação da COVID-19, ocorrendo em 0,5%-7% dos casos e em 2,9%-23% dos pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Até o momento não se conhecem os mecanismos relacionados à etiologia da IRA associada à COVID-19. Nesta revisão são apresentadas algumas informações associadas à COVID-19 como histórico, manifestações clínicas e laboratoriais, à IRA (especialmente em pacientes internados em UTI) e enfatizando as alterações evidenciadas no exame de urina em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave

COVID-19; SARS-CoV-2; insuficiência renal aguda; uroanálise

INTRODUÇÃO

SARS-CoV-2 e a COVID-19

Os coronavírus (CoV) são patógenos importantes para humanos, animais, pássaros, morcegos, camundongos e outros animais selvagens, podendo infectar o sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e nervoso central desses animais. Essas infecções podem ser agudas ou persistentes, sendo transmitidas principalmente pelas vias respiratórias e fecal-oral.⁽¹⁾

Em dezembro de 2019, um coronavírus humano (HCoV) patogênico, denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), foi identificado em Wuhan (China) como agente etiológico de uma pandemia global (COVID-19), causando o colapso dos sistemas de saúde em virtude da falta de leitos em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) e de exames diagnósticos rápidos e eficientes.⁽²⁾ Nesta época, um grupo de pacientes foi internado em hospitais chineses com diagnóstico inicial de pneumonia com etiologia desconhecida e essas infecções

foram consideradas de origem zoonótica, atribuídas a um mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens em Wuhan, cidade que possui cerca de 11 milhões de habitantes.⁽³⁾ O isolamento do vírus e a análise molecular mostraram que o patógeno era um novo CoV, o SARS-CoV-2.⁽⁴⁾

Na primeira fase, de dezembro de 2019 a meados de janeiro de 2020, 41 casos foram confirmados. A segunda fase começou em 13 de janeiro, marcada pela rápida disseminação do vírus nos hospitais (infecção hospitalar) e pela transmissão familiar por contato próximo, de modo que, em 23 de janeiro, 29 províncias da China e seis outros países já registravam 846 casos.^(4,5) Apesar de o decreto de isolamento social, 5 milhões de pessoas já haviam deixado Wuhan em virtude do término das comemorações do ano novo chinês.⁽⁴⁾ A terceira fase começou em 26 de janeiro, marcada pelo rápido aumento de casos agrupados, resultantes da transmissão comunitária. Em 30 de janeiro de 2020 atingiram-se 7.834 casos confirmados, incluindo 7.736 na China. Nesse surto, 170 pessoas perderam a vida, todas na China, havendo ainda 98 casos em 18 países fora da China, sendo oito de

¹Universidade do Vale do Rio dos Sinos. São Leopoldo-RS, Brasil.

²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

Instituição: Universidade do Vale do Rio dos Sinos. São Leopoldo-RS, Brasil.

Recebido em 03/08/2020

Artigo aprovado em 17/08/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.20200017

transmissão de humano para humano em quatro países: Alemanha, Japão, Vietnã e Estados Unidos da América do Norte, com a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarando esta epidemia uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional.⁽⁶⁾ A partir de então, a doença atingiu todos os continentes do mundo, sendo considerada uma pandemia pela OMS. Essa pandemia perdura até a presente data, provocando inúmeros casos e mortes em todos os continentes.⁽²⁾

No momento de redação deste artigo, o SARS-CoV-2 já infectou cerca 12.552.765 pessoas em 216 países diferentes, causando 561.617 mortes.⁽⁶⁾ O primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2 no Brasil foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020⁽⁷⁾ e, atualmente (julho/2020), o Brasil consta com um número de 1.839.850 casos confirmados e 71.469 óbitos.⁽²⁾ Declarada pandemia em 11 de março de 2020 pela OMS,⁽⁸⁾ em 20 de março de 2020 a COVID-19 passou a ser considerada doença de transmissão comunitária em todo o território brasileiro.⁽⁹⁾

O sequenciamento do genoma do agente etiológico da SARS (SARS-CoV) foi fundamental para permitir a inferência das relações evolutivas existentes entre diferentes isolados de pacientes por meio de análises filogenéticas.⁽¹⁰⁾ Uma combinação de informações genômicas e epidemiológicas permitiu às autoridades chinesas rastrear as variações genotípicas determinantes para disseminação viral.⁽¹¹⁾

Manifestações clínicas e laboratoriais da COVID-19

Os achados clínicos, laboratoriais e de imagem, bem como os fatores associados à evolução do quadro clínico, são fundamentais para compreender o curso da doença e auxiliar na escolha da conduta clínica mais adequada ao caso. Os sintomas da infecção por SARS-CoV-2 aparecem após um período de incubação de aproximadamente 5,2 dias.⁽⁵⁾ Em observações iniciais na China,^(5,12,13) os pacientes com COVID-19 apresentaram, como manifestações clínicas mais frequentes, febre (88,7%, IC 95% 84,5%-92,9%), tosse (57,6%, IC 95% 40,8%-74,4%) e dispneia (45,6%, IC 95% 10,9%-80,4%). A frequência da febre foi significativamente maior em adultos em comparação com crianças (92,8%, IC 95% 89,4%-96,2%, *versus* 43,9%, IC 95% 28,2%-59,6%).⁽¹⁴⁾

As anormalidades laboratoriais encontradas incluíram, predominantemente, hipoalbuminemia (75,8%, IC 95% 30,5%-100,0%), marcadores inflamatórios elevados como a proteína C reativa (58,3%, IC 95% 21,8%-94,7%), lactato desidrogenase – LDH (57,0%, IC 95% 38,0%-76,0%) e eritrossedimentação (41,8%, IC 95% 0,0%-92,8%) entre outros. Além disso, a linfopenia (43,1%, IC 95% 18,9%-67,3%) está presente de forma consistente em mais de 40% dos

pacientes.⁽¹⁴⁾ Dados do surto de 2002-2003 indicam que a SARS pode estar associada à linfopenia, leucopenia e trombocitopenia, níveis elevados de LDH, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e creatina quinase (CK),⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ mas também, em casos da COVID-19, com hiponatremia leve e hipocalcemia. A frequência de linfopenia sugere que o SARS-CoV-2 pode atuar nos linfócitos, especialmente nos linfócitos T, e, assim como o SARS-CoV, pode estar incluindo a depleção de células CD4 e CD8.⁽¹⁸⁾ As partículas virais se espalham pela mucosa respiratória, usando inicialmente o receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) nas células epiteliais brônquicas ciliadas e, em seguida, infectam outras células. Isso induz a uma "tempestade" de citocinas e gera uma série de respostas imunes que causam alterações nos leucócitos periféricos e células do sistema imune.^(19,20)

Aproximadamente 20% dos hospitalizados precisam ser internados na UTI para tratamento crítico. Ao contrário da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), com o seu curso clínico em duas etapas bem caracterizadas da doença, a COVID-19 ainda precisa de mais definições.⁽²¹⁾ A primeira semana da doença é semelhante, coincidindo com dados recentes da carga viral durante esse estágio. No entanto, estudos de caso controle e estudos de coorte são necessários para definir melhor a evolução clínica da doença. Um segundo estágio, como ocorre na SARS, também pode ser observado na COVID-19: comprometimento bilateral do trato respiratório inferior, em mais de 72% dos pacientes, tosse seca e dispneia,^(14,21) com imagens radiológicas do tórax de opacidade em "vidro fosco" ocorrendo em 2/3 dos pacientes.^(15,16)

Dados sugerem que a idade avançada e as comorbidades desempenham um papel vital na influência de doenças graves e resultados clínicos negativos. Dados clínicos são úteis para a identificação dos fatores de risco para doenças graves e morte, bem como para auxiliar o gerenciamento de pacientes nos grupos de risco. Com relação às complicações e morte, 1/3 dos pacientes apresentou SARS, mas, também, insuficiência renal aguda (IRA), lesão cardíaca aguda e choque, eventualmente seguidos por falência de múltiplos órgãos. A IRA representa uma complicação importante, à qual estão associados altos índices de mortalidade. Portanto, a identificação precoce e o tratamento oportuno de casos críticos são de importância crucial.⁽¹⁸⁾

Na revisão a seguir é destacada a insuficiência renal aguda na COVID-19.

Insuficiência renal aguda

Insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição caracterizada por um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) durante um período temporal curto (horas a dias).

A apresentação geralmente consiste em um aumento da concentração de creatinina sérica e, em alguns casos, oligúria ou anúria.^(22,23) Utilizando a definição da KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), a IRA pode se manifestar como alterações apenas na creatinina sérica (12% dos pacientes), apenas na produção de urina (38%) ou em ambas (50%).⁽²⁴⁾ A excreção de creatinina diminui durante uma diminuição sustentada da taxa de filtração glomerular (TFG), que faz com que a concentração sérica de creatinina aumente ao longo do tempo, até que a excreção de creatinina novamente seja igual à produção. Da mesma forma, um período sustentado de oligúria pode ser causado por um mecanismo intacto de concentração urinária que funciona com capacidade aumentada ou por um sistema que falhou devido à lesão, no qual a TFG é tão baixa que a produção de urina não pode ser mantida. Sob esse prisma, a oligúria mais grave pode ser vista como um marcador adicional da gravidade da IRA através da indicação de um declínio substancial na TFG (que pode ser difícil de observar pelas mudanças precoces na creatinina sérica), no cenário dinâmico da doença aguda.⁽²⁵⁾

As taxas e causas de IRA são altamente variáveis em diferentes países, com referência específica aos recursos locais e sistemas de saúde. A incidência de IRA varia de acordo com a população estudada. Nos EUA é responsável por 1% das internações, enquanto que a IRA adquirida no hospital tem uma incidência de 5% a 7%.⁽²⁶⁾

As causas de IRA são frequentemente divididas em pré-renais, que podem ser resultado de hipoperfusão ou hipovolemia, incluindo diminuição da ingestão, vômito, diarreia, perda de sangue, insuficiência cardíaca, síndrome hepatorenal, sepse e, menos comumente, estenose e trombose na artéria renal,^(26,27) e pós-renais, que são obstrutivas, como nefrolitíase, malignidade e hiperplasia prostática benigna. A causa mais comum da IRA é a necrose tubular aguda.⁽²⁶⁾

A IRA pode levar a complicações causadas por uremia (encefalopatia, neuropatia, pericardite), sobrecarga de volume (dispneia, edema pulmonar) e distúrbios eletrolíticos (especialmente hipercalemia),⁽²⁰⁾ as quais estão associadas ao aumento da mortalidade em pacientes que desenvolvem IRA. Além disso, alguns pacientes nunca recuperam completamente sua linha de base da função renal e podem precisar de diálise em longo prazo.⁽²⁵⁾

Como a IRA geralmente surge como consequência de outras síndromes (insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e sepse) que causam morbidade e mortalidade substanciais, muitas vezes é ignorado o significado da IRA como marcador da gravidade da doença. O diagnóstico e o tratamento precoce e rápido da IRA são parte importante do manejo geral do paciente. Adicionalmente, o manejo do distúrbio original geralmente ajuda a resolver a IRA.^(26,28-31)

COVID-19 e danos renais

Embora o dano alveolar difuso e a insuficiência respiratória aguda sejam as principais características da COVID-19, há envolvimento de outros órgãos, incluindo os rins.⁽³²⁾ A IRA é uma importante complicação da COVID-19 e os potenciais mecanismos de envolvimento renal nesses pacientes podem ser divididos didaticamente em três aspectos: (i) dano estimulado por citocinas, (ii) *crossstalk* de órgãos e (iii) efeitos sistêmicos. Esses mecanismos estão profundamente interconectados e têm implicações importantes para a terapia.^(13,20,33,34)

Até o momento não está esclarecido se a IRA na COVID-19 é causada por efeitos citopáticos induzidos pelo SARS-CoV-2 ou por uma resposta inflamatória sistêmica decorrente de uma "tempestade" de citocinas.⁽¹³⁾ Em pacientes com tempestade de citocinas, a IRA pode ocorrer como resultado de inflamação intra-renal, aumento da permeabilidade vascular, depleção de volume e cardiomiopatia, que podem levar à síndrome cardiorrenal tipo 1. A síndrome de liberação de citocinas inclui lesão endotelial sistêmica, que se manifesta clinicamente como derrames pleurais, edema, hipertensão abdominal, depleção de líquido intravascular e hipotensão. Achados recentes confirmaram a estreita relação entre dano alveolar e tubular – o eixo pulmão-rim na síndrome respiratória aguda.⁽³⁵⁾

Foi demonstrada a presença do novo coronavírus tanto em podócitos como em células dos túbulos proximais renais.⁽³³⁾ O vírus pode acessar a corrente sanguínea a partir da circulação pulmonar, acumular-se nos rins e causar danos às células renais.⁽³⁶⁾ Estudos relataram que o SARS-CoV-2 explora a mesma enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, uma carboxipeptidase) ligada à membrana das células.^(37,38) Nos rins, a ACE2 é altamente expressa na borda das células tubulares proximais e, em menor grau, nos podócitos, mas não nas células endoteliais e mesangiais glomerulares,⁽³⁹⁾ sugerindo, portanto, que esses órgãos possam estar em risco de dano.

Notavelmente, podócitos são particularmente vulneráveis a ataques bacterianos e virais, e lesão nos podócitos induz facilmente à proteinúria intensa.^(8,10) Dados recentes demonstraram que 43,9% dos pacientes infectados com o SARS-CoV-2, especialmente aqueles com IRA, têm proteinúria.^(8,11) Além disso, o SARS-CoV-2 foi detectado nas amostras de urina de pacientes com COVID-19 severa.^(8,12) Ainda não está claramente esclarecido se a entrada viral no tecido renal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da IRA, porém a autópsia de 26 pacientes que morreram com COVID-19, sendo nove deles portadores de IRA, revelou evidência histopatológica de lesão tubular aguda em todos os casos.⁽⁴⁰⁾

Hirsch et al.⁽⁴¹⁾ sugerem fortemente que a IRA grave é uma condição que ocorre em pacientes com COVID-19 que

também têm insuficiência respiratória, e que 36,6% desenvolveram IRA durante a internação. A estreita relação temporal entre IRA e a ocorrência de insuficiência respiratória é um pouco sugestiva de necrose tubular aguda isquêmica, que geralmente ocorre em concordância com o colapso sistêmico. No entanto, outras etiologias devem continuar a ser consideradas.^(32,42)

De acordo com a literatura, o tempo decorrido entre a detecção da SARS-CoV-2 no sangue e a ocorrência de IRA foi de aproximadamente sete dias.⁽³³⁾ Os efeitos citopáticos do SARS-CoV-2 nos podócitos e nas células dos túbulos proximais podem causar IRA nos pacientes com COVID-19, especialmente em pacientes com presença do SARS-CoV-2 nas amostras de sangue. É necessário estar atento e monitorar precocemente a função renal e também o manuseio das amostras de urina dos pacientes com COVID-19 e que estejam com IRA para prevenir infecções acidentais.⁽³³⁾

Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19 internados em UTI

Entre 8% e 15% (dependendo da configuração geográfica e das características individuais) de todos os casos positivos para SARS-CoV-2 podem ser classificados como graves ou que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Em pacientes com COVID-19, 7,58% (95% IC 3,30%-13,54%) desenvolveram IRA, com um índice de mortalidade de 93,27% (95% IC 81,46%-100%). Em 5,74% (95% ICI 2,88%-9,44%) de pacientes com COVID-19 foi detectado o RNA viral na amostra de urina.⁽⁴³⁾

Embora a taxa de mortalidade da COVID-19 pareça menor do que a da SARS ou MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), o número de pacientes que necessitam de cuidados críticos urgentes é notavelmente maior do que aquele observado nos dois surtos virais anteriores e pode promover o colapso dos cuidados de saúde locais.⁽⁴⁴⁾

A IRA é uma complicação importante em pacientes hospitalizados (10% a 15% de todas as internações) e apresenta morbidade significativa em pacientes críticos, tanto em UTI médica quanto cirúrgica.⁽⁴⁵⁾ No entanto, os dados permanecem escassos sobre características específicas de IRA associada à COVID-19. Existem várias causas de IRA no ambiente de cuidados intensivos, sendo que necrose tubular aguda permanece a mais comum. O processo geralmente é multifatorial, incluindo sepse, drogas nefrotóxicas, agentes de contraste e causas pós-cirúrgicas, dentre outras.^(46,47) Aproximadamente 5% a 20% dos pacientes na UTI vão desenvolver IRA por alguma das causas descritas acima, dos quais aproximadamente 6% exigirão alguma forma de terapia de substituição renal

durante a internação na UTI.^(25,48,49) Esses pacientes costumam ter um curso hospitalar prolongado, com maior tempo de permanência em UTI, podendo exigir diálise após a alta. A incidência de IRA relacionada à UTI aumentou nas últimas décadas e isso provavelmente é devido à crescente incidência de sepse relacionada às internações hospitalares.⁽⁴⁶⁾

Um estudo observacional prospectivo multicêntrico investigou todos os pacientes com COVID-19 recebidos em 19 UTI de 16 hospitais em Wuhan, China, durante 24 horas, em fevereiro de 2020. Foram incluídos 226 pacientes. Entre todos os pacientes, 155 (68,6%) tinham pelo menos uma doença coexistente e o escore sequencial de avaliação de insuficiência orgânica foi de valor 4. Foram encontrados danos na função dos órgãos na maioria dos pacientes: síndrome respiratória aguda em 161 (71,2%), choque séptico em 34 (15,0%), doença renal aguda em 57 (25,2%) e lesão cardíaca em 61 (27,0%).⁽⁴⁸⁾

Achados da uroanálise nos pacientes com IRA secundária à COVID-19

Está estabelecido que o envolvimento do trato urinário é comum em pacientes com COVID-19, e que a deterioração progressiva da função renal deve ser considerada um fator prognóstico desfavorável.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ A IRA foi observada em pacientes com COVID-19, no entanto, dados permanecem escassos sobre características específicas de IRA associada à COVID-19.

Neste contexto, a uroanálise se faz presente como uma área com informações úteis especialmente para a identificação de IRA, bem como na identificação de quais locais dos rins estão sendo agredidos e gerando a IRA. Há apenas três estudos disponíveis até o momento, com informações sobre os achados do exame de urina (tira reativa e sedimento urinário) em pacientes com COVID-19, no entanto, os resultados já demonstram um panorama de informações interessantes.^(49,52,53)

No estudo de Liu et al.,⁽⁵²⁾ as taxas de resultados positivos de hemoglobina e proteínas urinárias em pacientes com COVID-19 foram superiores às dos controles saudáveis, e os valores de densidade e pH também foram diferentes entre os pacientes com COVID-19 e controles saudáveis. No entanto, a taxa de resultados positivos para esterase leucocitária urinária não foi significativamente diferente. Os resultados indicam que as diferenças na hemoglobina, proteínas, densidade e pH são causadas pela infecção por SARS-CoV-2, e não por infecção bacteriana. Devido ao grande número de pacientes sintomáticos com COVID-19, os pacientes com diagnóstico, mas assintomáticos, raramente são tratados em hospitais e, em vez disso, são designados principalmente para pontos de isolamento temporário para tratamento. Portanto, é difícil obterem-se

informações detalhadas sobre a função renal dos pacientes assintomáticos. De qualquer forma, os resultados bioquímicos da urina ainda se mostraram interessantes, e glicosúria e proteinúria estavam associados à gravidade do COVID-19. Comparados com pacientes com COVID-19 moderada, as taxas de positividade de glicosúria e proteinúria aumentaram significativamente nos grupos grave e crítico. Entretanto, hemoglobina, esterase leucocitária, hemácias e leucócitos urinários não foram diferentes entre os grupos moderado, severo e crítico, implicando que a proteinúria elevada não foi causada por infecção bacteriana no sistema urinário, mas por infecção por SARS-CoV-2.^(52,54,55)

Além disso, a cetonúria positiva não foi significativamente diferente entre as diferentes gravidades da COVID-19, e a hiperglicemia temporária não causou a tendência do paciente para cetoacidose, que indiretamente indicou que o choque no paciente era principalmente devido à função pulmonar prejudicada. Nessas circunstâncias, os parâmetros bioquímicos da urina são úteis também na avaliação das alterações dinâmicas em pacientes com COVID-19.⁽⁵²⁾

No estudo de Bonetti et al.,⁽⁴⁹⁾ proteinúria e hematúria estavam presentes na maioria dos pacientes já na admissão hospitalar. A análise do sedimento urinário revelou a presença de eritrócitos e cilindros em cerca de 50% dos pacientes. A comparação do exame dos pacientes que morreram com aqueles que receberam alta demonstrou que a maioria dos parâmetros do exame de urina não foi diferente, embora alguns aspectos interessantes possam ser destacados. Uma característica paradigmática foi a presença mais frequente de cilindros granuloses e células epiteliais tubulares renais na urina dos pacientes que morreram. O comprometimento renal também foi encontrado com maior frequência nos pacientes que morreram, observado pela maior taxa de ureia e creatinina anormais na admissão destes pacientes (entre 75% e 80%) em comparação com aqueles que puderam receber alta (entre 20% e 24%).⁽⁴⁹⁾

Tomados em conjunto, esses achados da uroanálise em pacientes italianos com COVID-19 parecem estar de acordo com dados publicados anteriormente em uma coorte chinesa confirmando a presença frequente de proteinúria e hematúria nessa doença infecciosa.^(49,52,56) No entanto, os valores desses parâmetros urinários foram consistentemente mais altos do que em estudos anteriores, sugerindo que no estudo italiano a população com COVID-19 talvez estivesse nas piores condições clínicas no momento da admissão hospitalar, como refletido na mortalidade consideravelmente alta naquele ambiente, isto é, 26%. Outro aspecto importante é que o envolvimento renal pode ser um preditor significativo de progressão desfavorável da doença, confirmando assim as premissas anteriores^(49,50) e,

finalmente, reafirmando a importância dos exames laboratoriais na estratificação de risco do COVID-19.^(49,57) O exame de urina deve ser realizado regularmente em todos os pacientes com COVID-19, pelo que pode fornecer de informações importantes para o manejo clínico e a previsão de riscos.

No estudo de Hernandez-Arroyo et al.,⁽⁵³⁾ a maioria dos achados no sedimento urinário foi consistente com dano tubular agudo. Como a instabilidade hemodinâmica relacionada ao choque e à depleção prolongada do volume devido a mal-estar e ingestão oral reduzida são componentes comuns do curso clínico da COVID-19, não surpreende que as características de dano tubular agudo sejam dominantes.

Uma abundância razoável de cilindros granuloses grosseiros foi observada em 75% dos casos, enquanto que metade das amostras revelou presença de cilindros céreos, e uma fração menor continha cilindros epiteliais. Todos os tipos de cilindros associados a dano tubular agudo foram identificados nesta coorte americana. Em muitos casos, as características observadas nos sedimentos urinários e compatíveis com danos tubulares agudos estavam alinhadas com um evento clínico suspeito de dano tubular agudo isquêmico ou tóxico ou foram corroboradas pelo dano tubular agudo comprovado por biópsia. Este último foi encontrado em todos os pacientes que foram submetidos à biópsia renal devido à proteinúria de faixa nefrótica e foram encontrados com glomerulopatia em colapso junto com dano tubular agudo. Curiosamente, em todos os casos em que nenhuma causa clara de IRA pôde ser identificada por motivos clínicos, foram encontradas características de dano tubular agudo, sugerindo que uma forma de dano tubular agudo também pode ser a etiologia da IRA mesmo nos casos marcados como de IRA inexplicável. As observações do estudo estavam de acordo com outro estudo de achados *post-mortem* em rins de pacientes falecidos com COVID-19, que revelaram o dano tubular agudo como característica histopatológica dominante em 100% dos casos.^(51,57) Além disso, o termo "nefrite" tem sido proposto para descrever casos de IRA na COVID-19 que apresentavam essas características urinárias.^(53,58) Na perspectiva do sedimento urinário, os achados que validariam uma suspeita de nefrite intersticial ou glomerular incluem a presença de cilindros leucocitários, cilindros eritrocitários ou acantócitos, que não foram observados nas amostras analisadas no estudo de Hernandez-Arroyo et al. Por fim, no sedimento urinário não foram encontradas evidências definitivas para apoiar a suposição de que existe uma forma de nefrite que contribui como causa de IRA em pacientes com COVID-19.⁽⁵³⁾

Sumarizando as informações dos três estudos, proteinúria e achados de dano tubular, cilindros granuloses, cilindros epiteliais e células epiteliais tubulares

renais parecem ser as informações presentes mais frequentemente nos pacientes com COVID-19 e se relacionam com a IRA. Isto demonstra o efetivo papel do exame de urina na detecção da IRA nos pacientes com COVID-19, contribuindo para o diagnóstico precoce desta importante condição associada com alta taxa de mortalidade da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 está associada à infecção pelo SARS-CoV-2 e representa uma condição clínica emergencial que acomete milhões de pessoas no mundo, atualmente. Pacientes portadores apresentam alta mortalidade especialmente quando apresentam IRA, situação que se destaca em pacientes internados em UTI. Neste contexto, a uroanálise aparece como um exame que pode ser útil no diagnóstico e monitoramento da IRA associada à COVID-19. O padrão clínico-laboratorial dos achados físico-químicos e sedimentoscópicos evidencia elementos e características associados a dano tubular. O laboratório clínico tem papel fundamental no diagnóstico da IRA nos pacientes com COVID-19, o analista clínico deve estar atento para conseguir extrair as informações que as amostras têm a oferecer.

Abstract

Although they initially emerged as etiologic agents of common colds, coronaviruses became a global threat in the 21st century, causing respiratory syndromes with high transmission power and contributing to serious conditions that can lead to death. In addition to the coronaviruses that emerged in the 21st century, four other human coronaviruses are globally endemic and currently account for up to 30% of upper respiratory tract infections in adults. The current pandemic of Severe Acute Respiratory Syndrome caused by SARS-CoV-2, called COVID-19, has been increasing its casuistry significantly, and causing the collapse of health systems. In addition to damage to the respiratory system, acute kidney injury (AKI) is an important complication of COVID-19, occurring in 0.5-7% of cases and in 2.9-23% of patients in the Intensive Care Unit (ICU). So far, the mechanisms related to the etiology of AKI associated with COVID-19 are not known. In this review, some information associated with COVID-19 is presented, such as history, clinical and laboratory manifestations, AKI (especially in ICU patients), and emphasizing the changes evidenced in the urine test in patients with COVID-19.

Keywords

COVID-19; SARS-CoV-2; acute kidney injury; urinalysis

REFERÊNCIAS

- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006; 66:193-292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Johns Hopkins University. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>, último acesso em 14/07/2020.
- Lu H, Stratton CW, Tang Y-W. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):401-2. doi:10.1002/jmv.25678.
- Sun J, He W-T, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med.* 2020 May;26(5):483-95. doi:10.1016/j.molmed.2020.02.008.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(13):1199-207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
- Organização Mundial da Saúde. WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV), 2020a. Disponível em: <[https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))>, último acesso em 14/07/2020.
- Brasil, Ministério da Saúde. Coronavírus COVID-19 - Brasil confirma primeiro caso da doença. 6 Jul 2020. [<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46435-brasil-confirma-primeiro-caso-de-novo-coronavirus>].
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 454, de 20 de março de 2020 - Declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (covid-19). *Diário Oficial da União* 2020;55-F:1. [<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-454-de-20-de-marco-de-2020-249091587>].
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003;300(5624):1394-9. doi:10.1126/science.1085952.
- Ruan Y, Wei CH, Ee AL, Vega VB, Thoreau H, Su STY, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *The Lancet.* 2003;361(9371):1779-85. doi:10.1016/s0140-6736(03)13414-9. Erratum in *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1832.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* Mar-Apr 2020; 34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-73. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2020 May;214(5):1072-7. doi:10.2214/AJR.20.22976.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Chen N, HuB, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhanget J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7;323(11):1061-9. [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
21. Srikantiah P, Charles ND, Reagan S, Clark TA, Pletz MDR, Patel PR, et al. SARS clinical features, United States, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jan;11(1):135-8. doi:10.3201/eid1101.040585.
22. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9843):756-66. doi:10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
23. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):1-10.
24. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa1611391.
25. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Apr;14(4):217-30. doi:10.1038/nrneph.2017.184.
26. Remer EM, Papanicolaou N, Casalino DD, Bishoff JT, Blaufox MD, Coursey CA, et al. ACR appropriateness criteria(®) on renal failure. *Am J Med* [Internet]. 2014 Nov;127(11):1041-1048.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.014.
27. Kanagasundaram NS. Pathophysiology of ischaemic acute kidney injury. *Ann Clin Biochem*. 2015 Mar;52(Pt 2):193-205. doi: 10.1177/0004563214556820.
28. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47. doi:10.1186/cc6863. Epub 2008 Apr 10.
29. Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsogiannis DJ, et al. Review article: Acute kidney injury in critical illness. *Can J Anaesth*. 2010;57(11):985-98. doi:10.1007/s12630-010-9375-4.
30. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. *JAMA*. 2012;307(21):2265-6. doi:10.1001/jama.2012.4315.
31. Bedford M, Stevens PE, Wheeler TW, Farmer CK. What is the real impact of acute kidney injury? *BMC Nephrol*. 2014;15:95. Published 2014 Jun 21. doi:10.1186/1471-2369-15-95.
32. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. In: Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Kidney International* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 209-18. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781107415324A009/type/book_part.
33. Pan X-W, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1114-1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1.
34. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308-310. doi:10.1038/s41581-020-0284-7.
35. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. [published correction appears in *Ann Intensive Care*. 2019 Jul 23;9(1):84]. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):74. Published 2019 Jul 1. doi:10.1186/s13613-019-0552-5.
36. Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, Tritapepe L. Acute kidney injury in coronavirus disease 2019 infected patients: a meta-analytic study. *Blood Purif*. 2020 Jul 2;1-7. doi: 10.1159/000509274. Online ahead of print.
37. Hoffmann M, Kleine-weber H, Schroeder S, Mu MA, Drosten C, Po S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
38. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? why and to what extent? the emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*. 2020;144(5):213-21. doi:10.1159/000507305.
39. Ye M, Wysocki J, William J, Jose M, Cokic I, Battle D. Converting Enzyme 2 and Angiotensin-Converting Enzyme?: Implications for Albuminuria in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006; Nov;17(11):3067-75. doi: 10.1681/ASN.2006050423
40. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219-27. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
41. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma R, Shah HH, Barnett RL, et al; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul; 98(1):209-18.
42. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360* July. 2020;1(7) 614-622; DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0002652020>. Available from: <http://kidney360.asnjournals.org/lookup/doi/10.34067/KID.0002652020>.
43. Chan V W-S, Chiu P K-F, Yee C-H, Yuan Y, Ng C-F, Teoh J Y-C. A systematic review on COVID-19: urological manifestations, viral RNA detection and special considerations in urological conditions. *Urol*. 2020 May 27;1-12. doi:10.1007/s00345-020-03246-4.
44. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-9. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
45. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
46. Pakula AM, Skinner AS. Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient: A Current Review of the Literature. *J Intensive Care Med* 2016 Jun;31(5):319-24. doi:10.1177/0885066615575699.
47. Costa JAC, Neto MM, Neto OMV. IRA na Terapia Intensiva. *Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: Medicina Intensiva II. Tópicos Seleccionados 1998*;31:532-51.
49. Bonetti G, Manelli F, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, et al. Urinalysis parameters for predicting severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *Clin Chem Lab Med*. 2020;/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0576/cclm-2020-0576.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0576.
50. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
51. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF et al. AKI with COVID-19 in NOLA *Kidney360* May 2020, 10.34067/KID.0002652020; DOI: 10.34067/KID.0002652020
52. Liu R, Ma Q, Han H, Su H, Liu F, Wu K, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of severity of coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1121-24. doi: 10.1515/cclm-2020-0220.
53. Hernandez-Arroyo CF, Varghese V, Mohamed MMB, Velez JCQ. COVID-19, AKI and Urine Sediment. *Kidney360* Jun 2020; doi: 10.34067/KID.0003352020.

54. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb; doi: 10.1001/jama.2020.2648.
55. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-73. doi:10.1016/j.micinf. 2020. 02.006.
56. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03. 005
57. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-28. doi:10.1515/cclm-2020-0369
58. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological Analysis of 26 Postmortem Findings of Patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219-27. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003

Correspondência

José Antonio T. Poloni

*Escola de Saúde - Universidade do Vale do Rio dos Sinos
Av. Unisinos, 950, Bairro Cristo Rei
93022-750 - São Leopoldo-RS, Brasil*