

## **ANÁLISE DO TECIDO RENAL OBTIDO POR MEIO DE AUTÓPSIA MINIMAMENTE INVASIVA DE PACIENTES COM COMPLICAÇÕES DA COVID-19, ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ**

Vinicius da Costa Gobi (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Willian Junior da Silva Meneguete, Sabrina Roledo Mazarin, Priscilla de Laet Sant'ana, Alice Maria de Souza Kaneshima, Tânia Cristina Alexandrino Becker (Orientador).  
E-mail:tcabecker@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Maringá, PR.

**Área e subárea do conhecimento: Saúde Coletiva / Medicina Preventiva.**

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Histopatologia; Lesão renal.

### **RESUMO**

Comorbidades relacionadas a doença renal pré-existente aumenta a probabilidade de óbitos em pacientes COVID-19 confirmados. O objetivo da pesquisa foi identificar as principais alterações histopatológicas de pacientes que foram a óbito com COVID-19 no Hospital Universitário de Maringá (HUM). Foi analisado o tecido renal de 28 pacientes. Os tecidos foram processados e corados pela técnica de Hematoxilina-eosina (HE) e pelo ácido periódico de Schiff (PAS). As alterações histológicas encontradas foram: lesão tubular aguda, infiltrado inflamatório, glomerulite colapsante e microangiopatia em 24, 25, 4 e 7 pacientes respectivamente. Alterações relacionadas à hipertensão, como hialinose glomerular, estava presente em 12 pacientes. Os achados podem ser decorrentes de efeitos indiretos e diretos a infecção pelo SARS-CoV-2, podendo indicar pior prognóstico da doença. Portanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 frequentemente está ligada a manifestações renais e, a existência de comorbidades, como a hipertensão arterial, pode contribuir para agravar a previsão do quadro clínico.

### **INTRODUÇÃO**

A pandemia de COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, teve origem em Wujan, China, no final de 2019. O vírus entra nas células utilizando a proteína *spike*, que se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). A invasão viral danifica as células, liberando citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Isso pode levar a uma "tempestade de citocinas", causando danos nos tecidos. Durante a pandemia, pacientes com doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares crônicas, doenças renais crônicas, obesidade, imunodeficiência e idosos apresentaram quadros clínicos mais graves na infecção pelo SARS-CoV-2. Especificamente em relação aos rins, pacientes com distúrbios circulatórios, diabetes ou problemas renais pré-existentes estavam mais propensos a sofrer danos renais (Adapa *et al.*, 2020). Embora muito seja conhecido sobre a

fisiopatologia do COVID-19, novas pesquisas são necessárias para entender melhor as lesões nos tecidos. Visto isso, este trabalho teve por objetivo identificar as principais alterações histopatológicas de pacientes que foram a óbito com COVID-19 no Hospital Universitário de Maringá (HUM).

## MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo foram utilizados tecidos armazenados no Laboratório de Patologia Geral da Universidade Estadual de Maringá - PR, obtidos por meio de autópsias minimamente invasivas de casos fatais de COVID-19 no Hospital Universitário de Maringá (HUM). Os fragmentos de tecido renal passaram por processamento histológico e impregnação em parafina. Posteriormente, foram cortados em uma espessura de 4  $\mu$ m usando um micrótomo semi-automático. Os cortes foram corados pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE) e ácido periódico de Schiff (PAS). As alterações histopatológicas identificadas com a coloração de HE foram classificadas segundo as seguintes intensidades: 1 (leve/discreto, presente 1 a 2 alterações por campo - 25% campos analisados), 2 (moderado, presente 3 a 5 alterações por campo - 50% campos analisados) e 3 (alto/intenso, presente 6 a 8 alterações por campo - em mais de 50%). As amostras de tecido renal foram analisadas em microscópio de luz, com aumento de 400x e posteriormente fotografadas com sistema Opticam. A coleta do material e armazenamento foram aprovados pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa – COPEP/UEM, com número de protocolo: 38443420.6.0000.0104.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

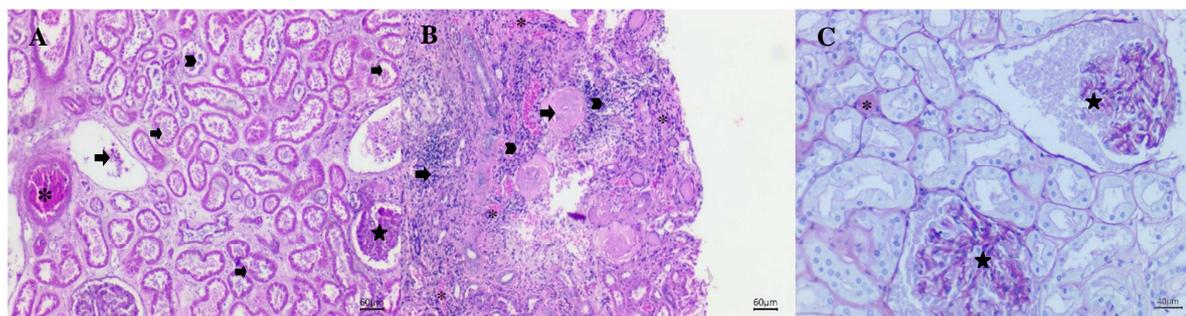
Foram analisadas lâminas histológicas de tecido renal provenientes de 31 pacientes internados na UTI do HUM. As alterações histopatológicas encontradas estão expressas na Tabela 1. Estudos ressaltaram que o principal achado histológico em pacientes com COVID-19 foi a necrose tubular aguda (NTA). Um estudo liderado por Sharma e colaboradores revelou essa alteração em todas as amostras examinadas (Sharma *et al.*, 2020). Nossos resultados confirmaram que a NTA (Fig. 1A) foi a anomalia mais comum entre os pacientes, reforçando essa conexão. Também observamos a presença da NTA em pacientes COVID-negativo, possivelmente devido a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou infecção generalizada (Sharma *et al.*, 2020), em pacientes que apresentavam algum tipo de comorbidade. Outras pesquisas ligaram a NTA a fatores de risco como HAS e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Adapa *et al.*, 2020). Esse dado corrobora com os nossos achados, visto que a maioria dos nossos pacientes apresentava HAS e DM2. Além disso, notamos que pacientes COVID-19 negativo apresentaram alterações com menor intensidade, evidenciando o impacto da COVID-19 na gravidade da lesão renal. Nossos resultados também mostram alterações relacionadas a HAS, como a hialinização glomerular e arteriolar (Fig. 1B). Dentre os 28 pacientes COVID-positivo, 13 apresentavam HAS, porém, por ser uma doença silenciosa, pode não ter sido diagnosticada nos demais pacientes que apresentaram essas alterações. No

entanto, permanece incerto se essas alterações são determinantes para a disfunção renal na COVID-19 (Sharma *et al.*, 2020).

**Tabela 1.** Intensidade das alterações histopatológicas observadas em cortes histológicos de tecido renal de pacientes com COVID-19 e suas comorbidades.

P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29*	30*	31*	
C	-	H/D	H/D	-	H/D	-	-	H/D	H/D	H	-	-	-	-	-	-	H	-	H/D	H	H/D	-	-	D	H	H	-	-	-	H	H	
HG	2	1	1	-	2	2	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	2	1	2	-	-	-	-	-	-	2	-	3	1	
HA	-	1	1	-	1	-	1	1	-	1	1	-	-	2	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	1	-
NTA	2	-	1	-	2	1	2	2	-	1	2	3	-	1	2	2	2	-	1	2	2	-	1	2	2	2	2	2	1	3	-	
II	1	-	2	-	2	3	3	2	1	2	1	2	-	1	1	3	1	-	2	1	2	-	2	1	2	2	1	2	1	3	-	
IG	-	-	-	-	2	2	2	2	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	
CI	1	1	2	1	-	3	2	-	-	1	2	-	-	1	1	-	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	-	-	2	-	

\*P: Paciente; C: Comorbidade; HG: Hialinose glomerular; HÁ: Hialinose arteriolar; NTA: Necrose tubular aguda; II: Infiltrado inflamatório; IG: Isquemia glomerular; CI: Cilindros hialinos; H: Hipertensão arterial sistêmica; D: Diabetes mellitus tipo II; 29, 30 e 31: Pacientes COVID-negativo. Leitura por varredura: 1: leve/discreto (até 25% dos campos apresentaram a alteração); 2: moderado (até 50% dos campos); 3: alto/intenso (mais de 50% dos campos).



**Figura 1.** Alterações histopatológicas renais em pacientes com COVID-19/ Coloração HE e PAS. A (HE):Necrose tubular aguda. Presença de células descamadas na luz tubular (seta), congestão (\*)cilindros hialinos (cabeça de seta)- Escala 60 µm; B (HE): a imagem mostra glomérulos hialinizados (estrela), congestão (\*), infiltrado inflamatório (seta) – Escala 60 µm; C (PAS): a imagem mostra 2 glomérulos colapsados (estrela) e arteríola característico de microangiopatia (\*).

Com a coloração de PAS foram encontradas a seguintes alterações: glomérulos com glomerulite colapsante (4 pacientes) e microangiopatia (7 pacientes). Dos 15 pacientes, 7 apresentavam algumas comorbidade, 4 glomerulite colapsante e 1 DM2, enquanto os outros 3 não apresentavam comorbidades. A glomerulite colapsante (Fig. 1C) foi associada à infecção pelo SARS-CoV-2, agravando os sintomas e prognóstico (Muehlig *et al.*, 2022). Isso explica a ocorrência da glomerulite colapsante em 4 dos pacientes analisados, já que essa alteração não é causada por comorbidades como a HAS(Muehlig *et al.*, 2022). Em nosso estudo, não encontramos glomerulite colapsante nos pacientes com HAS, reforçando essa relação. Contudo, investigações futuras são essenciais para esclarecer a relação entre essa alteração e a COVID-19, considerando a ausência dessa alteração em outros pacientes COVID positivos. A microangiopatia (Fig.1C) tem mecanismos subjacentes associada a infecções virais que ainda não estão claros. Em geral, essa condição é causa por fatores genéticos, hipertensão e possível relação com doenças metabólicas (Magro *et al.*, 2020). Dentre os 7 pacientes que apresentaram essa alteração, 2 tinham HAS e 1 tinha DM2. A possível explicação para os outros 4 pacientes sem comorbidades apresentarem a microangiopatia, seria devido a

infecção pelo SARS-CoV-2, onde estudos mostram que o vírus causa essa alteração, por meio da ativação da via da lectina (Magro *et al.*, 2020). Apesar, desses estudos, a relação entre a infecção por SARS-Cov-2 e a microangiopatia não está totalmente elucidada.

## CONCLUSÃO

A necrose tubular aguda é proeminente em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Comorbidades como hipertensão podem agravar o prognóstico. No entanto, pesquisas adicionais são essenciais para entender a incidência de lesões renais, fatores de risco e a fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual de Maringá pelo apoio financeiro; à minha orientadora Tânia Cristina Alexandrino Becker; à minha co-orientadora Priscilla de Laet Sant'ana e aos colegas Willian Junior da Silva Meneguete e Sabrina Roledo Mazarin, pelo apoio durante a pesquisa.

## REFERÊNCIAS

ADAPA, Sreedhar et al. COVID-19 pandemic causing acute kidney injury and impact on patients with chronic kidney disease and renal transplantation. **Journal of clinical medicine research**, v. 12, p. 352, 2020. Disponível em: <https://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/4200>. Acesso em: 27 de ago.2023.

MAGRO, Cynthia et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. **Translational Research**, v. 220, p. 1-13, 2020. Disponível em: [https://www.translationalres.com/article/S1931-5244\(20\)30070-0/fulltext](https://www.translationalres.com/article/S1931-5244(20)30070-0/fulltext). Acesso em: 27 de ago.2023.

MUEHLIG, Anne K. et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis in viral infections. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 800074, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.800074/full>. Acesso em: 16 de ago.2023.

SHARMA, Purva et al. COVID-19 associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.31, p.1948, 2020. Disponível em: <https://journal.lww.com/jasn/fulltext/2020/09000/covid19-associatedkidneyunjuryserie-series.9.aspx>. Acesso em: 27 de ago. 2023.