

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência em Área Profissional de Saúde

Análises Clínicas

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NO EXAME QUALITATIVO DE URINA  
(EQU) DE PACIENTES COM COVID-19**

JÚLIA GIRARDI

Porto Alegre

2022

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência em Área Profissional de Saúde

Análises Clínicas

Júlia Girardi

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NO EXAME QUALITATIVO DE URINA  
(EQU) DE PACIENTES COM COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Análises Clínicas: Bioquímica Clínica, no Programa de Residência Uniprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador: MsC. Priscila Aparecida Corrêa Freitas

Co-orientador: MsC. Iuri Vicente Camargo Morkis

Porto Alegre

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Girardi, Júlia  
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NO EXAME QUALITATIVO DE  
URINA (EQU) DE PACIENTES COM COVID-19 / Júlia Girardi.  
-- 2022.  
45 f.  
Orientadora: Priscila Aparecida Corrêa Freitas.

Coorientadora: Iuri Vicente Camargo Morkis.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Residência Multiprofissional  
e em Área Profissional da Saúde, Porto Alegre, BR-RS,  
2022.

1. COVID-19. 2. Insuficiência Renal Aguda. 3. Exame  
Qualitativo de Urina. I. Corrêa Freitas, Priscila  
Aparecida, orient. II. Camargo Morkis, Iuri Vicente,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>9</b>
2.1 COVID-19	9
<b>2.1.1 Características epidemiológicas</b>	<b>9</b>
<b>2.1.2 Fisiopatologia da doença</b>	<b>11</b>
<b>2.1.3 Características clínico-laboratoriais</b>	<b>12</b>
<b>2.1.4 Diagnóstico laboratorial</b>	<b>14</b>
<b>2.1.5 Comorbidades associadas</b>	<b>15</b>
2.2 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (IRA)	16
<b>2.2.1 IRA no COVID-19</b>	<b>17</b>
2.3. EQU	18
<b>2.3.1 Achados no EQU e marcadores renais em pacientes com IRA secundária a COVID-19</b>	<b>20</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>23</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
<b>4. ASPÉCTOS ÉTICOS</b>	<b>24</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>5.1 ARTIGO</b>	<b>25</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>41</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b>	<b>42</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>45</b>
<b>8.1 Anexo A</b>	<b>45</b>
<b>8.2 Anexo B</b>	<b>46</b>

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2). Sabe-se que muitos pacientes com COVID-19 desenvolvem insuficiência renal aguda (IRA), o que pode contribuir para o agravamento do quadro clínico destes pacientes. O Exame Qualitativo de Urina (EQU) permite identificar alterações físico-químicas e nos achados do sedimento urinário que podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico da IRA. O objetivo do estudo foi avaliar as principais alterações no EQU de pacientes internados com COVID-19, e sua associação com o desenvolvimento de IRA e mortalidade. Foram incluídos pacientes com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, internados no HCPA entre julho e outubro de 2020. O EQU é realizado no Laboratório de Bioquímica do HCPA, a partir de amostras de urina, pelo equipamento Urised (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) e por microscopia manual. O desenvolvimento de IRA nos pacientes foi avaliado conforme critérios do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. Foram avaliados 260 pacientes com COVID-19, dos quais 125 desenvolveram IRA. A IRA foi mais associada aos homens. A presença de proteínas, esterase leucocitária, hemoglobina, cilindros e cristais no EQU foi maior nos pacientes com IRA do que sem IRA. Cilindros granulados foram mais frequentes na IRA. Este estudo encontrou uma grande proporção de pacientes com COVID-19 que apresentavam IRA e apresentavam proteinúria e presença de cilindros granulares, esses achados mostram capacidade de identificar alterações relacionadas à doença renal pelo EQU em pacientes com COVID-19. Foi observado diferença significativa na sobrevida durante a hospitalização entre os grupos com IRA e sem IRA. Ventilação mecânica, UTI e hemodiálise foram preditores significativos de mortalidade, bem como hematúria e proteinúria na urinálise. Conclui-se que a IRA é uma complicação grave em pacientes hospitalizados com COVID-19, relacionada à diminuição da sobrevida do paciente. Apesar de pacientes internados com COVID-19 que desenvolvem IRA apresentarem mais achados patológicos no EQU, apenas a hematúria foi associada à IRA. No entanto, tanto proteinúria quanto hematúria foram preditores de mortalidade na COVID-19. Mais estudos são necessários para investigar a origem da hematúria nesses pacientes.

**Palavras-Chave:** COVID-19. Insuficiência Renal Aguda. Exame Qualitativo de Urina.

## ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by the coronavirus (SARS-CoV-2). It is known that many patients with COVID-19 develop acute kidney injury (AKI), which can contribute to the worsening of the clinical picture of these patients. The urine test allows the identification of physical-applied changes and in urinary sediment findings that can aid in the diagnosis and prognosis of AKI. The aim of the study was to assess the main changes in the urine test of patients hospitalized with COVID-19, and their association with the development of AKI and mortality. Patients with positive RT-PCR for Sars-Cov-2, admitted to the HCPA between July and October 2020, were included. The urine test is performed at the HCPA Biochemistry Laboratory, from urine, by Urised (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) and by manual microscopy. The development of AKI in patients was evaluated according to the criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes. A total of 260 patients with COVID-19 were taken, of which 125 developed AKI. AKI was more associated with men. The presence of proteins, leukocyte esterase, hemoglobin, casts and crystals in the urine test was greater in patients with AKI than without AKI. Granular cylinders were more frequent in AKI. There was no significant difference between the presence of red, leukocyte or epithelial casts, or tubular cells, between patients with and without AKI. This study found a large proportion of patients with COVID-19 who had AKI and had proteinuria and the presence of granular casts. We found a significant difference in survival during hospitalization between AKI and non-AKI groups. Mechanical ventilation, intensive care unit (ICU), and hemodialysis were significant predictors of mortality, as well as the hematuria and proteinuria in urinalysis. In conclusion, AKI is a serious complication in patients hospitalized with COVID-19, related to decreased patient's survival. Although COVID-19 inpatients that develop AKI showed more pathological findings in the urinalysis, only the hematuria was associated with AKI. However, both proteinuria e hematuria were predictors to mortality in COVID-19. Further studies are required to investigate the origin of hematuria in these patients.

**Keywords:** COVID-19. Acute Kidney Injury. Urine Test.

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 fomos surpreendidos pelo surto da nova doença coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) em Wuhan, China. O patógeno relacionado a esta doença está incluso no gênero B dos coronavírus, que também inclui o vírus da pneumonia atípica da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (ZHENG et al., 2019).

O coronavírus é um patógeno altamente contagioso, que se espalhou rapidamente para outras áreas da China e, posteriormente, do mundo. Segundo o Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da Universidade Johns Hopkins, Maryland, EUA, até o dia 28 de setembro de 2020, houve um total de 33.247.206 casos e 999.853 mortes no mundo. No Brasil, até novembro de 2021, foram registrados mais de 22 milhões de casos e mais de 613 mil mortes (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY E MEDICINE).

A transmissão do vírus ocorre por contato direto ou por gotículas da pessoa contaminada. Diante da facilidade de disseminação, do tempo de incubação e da morbimortalidade associada, medidas que visem a identificação e isolamento dos infectados, limpeza de áreas comuns e higiene pessoal são fundamentais para diminuição da transmissão do vírus (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). O diagnóstico laboratorial é importante para detecção precoce da doença, e deve ser realizado através do exame *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) para detecção do vírus em amostras de secreções respiratórias (ZHENG et al., 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

O período de incubação do vírus ocorre em cerca de 5 dias, com variação de 1 a 14 dias para aparecimento dos sintomas. As características clínicas da doença variam entre nenhum sintoma clínico (assintomático) à sintomas de doença respiratória leve ou grave e, dentre os sintomas mais comuns de COVID-19, estão febre, tosse seca, fadiga e dor muscular. Pacientes críticos podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, acidose metabólica, disfunção de coagulação, insuficiência renal aguda (IRA) e morte (ZHENG et al., 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

A IRA é uma síndrome caracterizada por uma redução da função renal, sendo um achado importante em pacientes hospitalizados, pois está associada ao aumento da morbidade e mortalidade durante a internação. Em casos graves/fatais de COVID-19, os pacientes apresentam desenvolvimento de IRA durante a internação hospitalar tendo como característica a creatinina sérica elevada ou histórico prévio de doença renal (CHENG et al., 2020). A SRDA é um dos fatores iniciais que levam ao desenvolvimento da IRA. Dados recentes demonstram que 44,3% dos pacientes com SDRA tiveram IRA, principalmente pacientes com COVID-19 em estado grave (WEN et al., 2020).

O diagnóstico da IRA pode ser auxiliado pelo Exame Qualitativo de Urina (EQU), um exame disponível em laboratórios de pequeno a grande porte, caracterizado por ser de rápida execução e baixo custo. O EQU é composto por duas etapas: análise química (realizado com tiras reativas comerciais) e análise microscópica do sedimento urinário. Com os resultados fornecidos por este exame, é possível avaliar a urina quanto à presença de alterações físico-químicas, elementos patológicos e, até mesmo, alterações morfológicas nas células epiteliais.

Conforme os dados supracitados e considerando o impacto da COVID-19 na saúde pública, o presente trabalho se justifica por avaliar e associar os parâmetros do EQU com o desenvolvimento de IRA e desfechos clínicos da COVID-19 em pacientes internados em um hospital universitário do Sul do Brasil.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 COVID-19**

A COVID-19 teve seu epicentro na província de Hubei na China, e rapidamente se espalhou pelo mundo no fim do ano de 2019. Em janeiro do ano de 2020, o Comitê de Emergência da Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como emergência de saúde global diante das taxas de notificação de casos da doença (VELAVAN; MEYER, 2020).

Os coronavírus são vírus de RNA que infectam humanos e animais, e foram descritos pela primeira vez em 1966 por Tyrell e Bynoe, que cultivaram o vírus de pacientes com resfriados comuns e nomearam-no de coronavírus, pois a morfologia de sua superfície se assemelhava a uma coroa. O coronavírus possui quatro subfamílias: alfa, beta, gama e delta, sendo alfa e beta aparentemente originária de mamíferos, em particular os morcegos, e os tipos gama e delta procedentes de porcos e pássaros (VELAVAN; MEYER, 2020). O SARS-CoV-2, responsável pela infecção do novo coronavírus, pertence à linhagem B dos beta-coronavírus, e demonstrou sucesso em fazer a transição de animais para humanos no mercado onde foi o epicentro da pandemia, em Wuhan, China. Inicialmente, o que permitiu a detecção dos casos foi a incidência de pneumonia, mas os sintomas descritos da doença são diversos, incluindo sintomas gastrointestinais, dores de cabeça, congestão nasal, febre, fadiga, entre outros (LI et al., 2020; GUAN et al., 2020).

A pandemia COVID-19 está sendo enfrentada de maneira diferente pelos países do mundo e, diante disto, as respostas obtidas e os impactos da doença são desiguais. Ainda assim, a ciência descobriu muito sobre a doença e apresentou um progresso enorme no desenvolvimento de vacinas, fase atual da pandemia, porém ainda com grande incerteza com relação ao futuro (SKEGG et al., 2021).

#### **2.1.1 Características epidemiológicas**

Os primeiros casos identificados da infecção foram tratados como “pneumonia de etiologia desconhecida”, que é uma doença sem um patógeno causador identificado, mas que preenche os critérios de febre igual ou superior a 38°C, evidência radiográfica de pneumonia, contagem baixa ou normal de

leucócitos, ou contagem baixa de linfócitos, e sem melhora após tratamento com antimicrobiano por 3 a 5 dias seguindo diretrizes clínicas (LI et al., 2020).

Em fevereiro de 2020, o primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi identificado na cidade de São Paulo. É importante ressaltar que, inicialmente, no Brasil existia uma associação entre a renda per capita alta e o diagnóstico da doença, e os casos de infecção respiratória aguda grave de etiologia desconhecida estavam associados a uma renda per capita menor. As evidências estatísticas, inclusive, apontavam para uma associação entre diagnóstico e renda, da mesma forma que apontavam para uma associação entre casos de hospitalização e idade (HUNG et al., 2020; MCINTOSH, 2020).

Em um estudo brasileiro realizado no início de 2020, incluindo mais de 500 pacientes com COVID-19, em torno de 34% dos pacientes haviam relatado ter viajado recentemente para fora do Brasil e, aproximadamente, 60% haviam tido contato próximo com um caso positivo ou suspeito da doença (MCINTOSH, 2020).

Em setembro de 2020, as mortes oficiais pela doença atingiram 1 milhão a nível mundial. Entende-se, no entanto, que algumas dessas mortes registradas se devem a erros por má gestão, e/ou pelo despreparo dos sistemas de saúde. Problemas como o uso de medicamentos sem eficácia comprovada, manejo da ventilação mecânica, e estratégias de tratamento de idosos, por exemplo, podem ser evitados no futuro. Entretanto, outros problemas como falta de recursos em sistemas de saúde talvez não sejam evitáveis (PARK et al., 2020).

A rápida disseminação da doença com potencial pandêmico é atualmente o desafio global mais significativo dos últimos anos. Estudos já sugerem que o verdadeiro tamanho da pandemia é maior do que está relatado em todo o mundo, pois os números dependem diretamente das medidas de controle. O surto da doença teve um crescimento rápido, pois a cada indivíduo infectado, duas ou três pessoas vinham a se infectar no período de até 7 dias, semelhante a outros coronavírus (PARK et al., 2020).

Ainda, há uma grande variabilidade na evolução da disseminação da infecção entre os países e dentro dos países, de acordo com as características socioeconômicas. Entende-se que muitas infecções (aproximadamente 40%) são assintomáticas e/ou apresentam sintomas limitados, porém também se acredita que os números de casos nos primeiros dias de pandemia foram

subestimados de 50 a 100 vezes, ou mais, possivelmente por falta de testes, limitações financeiras, falta de equipe e gestão (PARK et al., 2020).

A implementação de medidas de controle como quarentena, restrição de viagens e fronteiras, assim como a triagem de aeroportos para conter a propagação do vírus e controlar a infecção pela doença ainda estão em análise. Sobre outras medidas, como fechamento de escolas ou distanciamento no local de trabalho, entende-se que uma estratégia combinada é a implementação de todas as medidas para uma maior eficiência na redução da disseminação (KOO et al., 2020; QUILTY et al., 2020; GOSTIC et al., 2020).

Vacinas, tratamentos eficazes, posicionamento de gestão, medidas de saúde públicas eficazes, interação com outros problemas de saúde, potencial de reinfecção e consequências crônicas da doença são alguns dos fatores que podem influenciar o número de vítimas da COVID-19, somado ao colapso social causado pela pandemia, que será mensurado apenas após seu fim (GOSTIC et al., 2020).

Os estudos, no geral, sugerem que a compreensão de uma doença infecciosa em meio ao surto, como ainda estamos lidando, seria a chave para o fim do surto. Portanto, as informações publicadas hoje na literatura podem mudar posteriormente, tendo em vista que tudo relacionado à doença muda diariamente.

### **2.1.2 Fisiopatologia da doença**

Os coronavírus, em geral, são vírus RNA grandes encontrados em humanos e outros mamíferos. Esta família viral é responsável por causar doenças respiratórias, gastrointestinais e neurológicas. Ainda, os tipos mais frequentes de coronavírus causam, normalmente, sintomas de resfriado comum (FILHO, 2020). O SARS-CoV-2 pode atravessar a membrana das mucosas laríngea e nasal a partir da aspiração de gotículas exaladas por pessoas contaminadas, que entrarão no pulmão.

O primeiro tipo de vírus dessa família a ter este comportamento, causou a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARG), originária em Foshan (China) e resultou na pandemia SARS-CoV 2002-2003. O segundo tipo foi responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e teve sua origem na península Arábica em 2012. O SARS-CoV-2 é o terceiro tipo de coronavírus que causou doenças e se espalhou globalmente em humanos. Ele mede cerca de 60

a 140 nm de diâmetro e varia de 9 a 12 nm, características que dão ao vírus a aparência de uma corona solar (FILHO, 2020).

A COVID-19 é caracterizada, no geral, por pneumonia, linfopenia e uma “tempestade de citocinas”, mais frequente na forma grave da doença. Observa-se também um aumento significativo de anticorpos, porém o potencial protetor ou patogênico deste aumento ainda é alvo de estudos (CAO, 2020; JAVANMARD et al., 2020; ZOLLER., 2020).

A tempestade de citocinas acontece quando há uma ativação de linfócitos tipo T e monócitos que iniciam um processo inflamatório. O que ocorre com pacientes com COVID-19 é um distúrbio imunológico quando esta tempestade se instala. Há uma cascata inflamatória que inclui citocinas como IL-2, IL-7 e IL-10, estimulando a formação de colônias de granulócitos, monócitos e TNF- $\alpha$ . Esta cascata inflamatória causa aumento na permeabilidade entre os alvéolos e capilares, tendo em vista que o processo inflamatório tem o poder de entrar na circulação pulmonar e há aumento de leucócitos, plaquetas e fibrina, que ajudam a formar uma membrana e, em consequência, uma fibrose alveolar (ACCORSI, 2020; HICKMANN e tal., 2020; GENG et al., 2020).

Estudos que avaliaram os mecanismos patogênicos do SARS-CoV-2 detectaram características semelhantes com o SARS-CoV para adesão e entrada na célula do hospedeiro, a partir da ligação da proteína S viral à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). Porém, sua capacidade de ligação demonstrou ser 10 a 20 vezes maior que a do SARS-CoV, o que aumenta sua capacidade de transmissão (SUN et al., 2020; WRAPP et al., 2020).

### **2.1.3 Características clínico-laboratoriais**

Os sintomas iniciais da COVID-19 são febre, tosse, dores musculares e, em alguns casos, dispneia (ROGERS et al., 2020). O estudo de Teich et al. (2020) relatou que a maioria dos pacientes com COVID-19 eram do sexo masculino, tendo por volta de 40 anos, e apresentavam febre como sintoma primário, com média de apresentação dos sintomas de 2 a 8 dias. A maioria dos pacientes (80%) não apresentou alterações no exame físico (TEICH et al., 2020).

A presença de uma ou mais comorbidades, como hipertensão, cardiopatias, diabetes, obesidade e câncer estão relacionadas à

gravidade/complicações da infecção e até mesmo ao óbito. Dentre estas, a hipertensão é a que possui maior ligação com os óbitos por COVID-19, o que pode ser explicado pela lesão pulmonar/alveolar causada pela pressão sanguínea ou pela ativação do sistema renina-angiotensina (ZHENG et al., 2020; LI et al., 2020; FEI et al., 2020).

O novo coronavírus compromete a fisiologia do pulmão, o que leva muitos pacientes a apresentarem um estado crítico. Isso ocorre, pois, o SARS-CoV-2 consegue atuar nos centros de respiração, como o tronco cerebral, e lesionar esses órgãos, fazendo com que o paciente perca a respiração autonômica e apresente falha respiratória (BAIG et al., 2020). Em pacientes hospitalizados com COVID-19, o suporte respiratório para ventilação tende a variar de uma suplementação de O<sub>2</sub> por cateter nasal até ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), dependendo da gravidade da doença (HE; DANG; LI, 2020).

A infecção pela COVID-19 provoca alterações nos níveis de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, no nível de proteína C reativa, D-dímero, na atividade da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, da lactato desidrogenase e da creatina quinase (ZHANG et al., 2020). O estudo de Yong Gao e colaboradores (2020) demonstrou diferenças nos níveis de interleucina-6, D-dímeros, fibrinogênio, tempo de trombina, glicose e proteína C reativa em pacientes graves, comparados a pacientes de menor gravidade infectados por SARS-CoV-2. A combinação de IL-6 e D-dímeros como indicador de severidade da COVID-19 demonstrou especificidade de 93% e sensibilidade de 96% neste estudo (GAO et al., 2020).

Os parâmetros hematológicos vêm sendo descritos como preditores de severidade da doença. A avaliação da hemostasia, com alterações em níveis de D-dímeros e tempo de protrombina, indica a coagulopatia como uma das complicações da COVID-19 (LIPPI; PLEBANI, 2020). Além disso, os parâmetros de gasometria podem auxiliar na identificação de uma má evolução nos pacientes. O pH sanguíneo igual ou superior a 7,45, a redução da pressão de oxigênio (pO<sub>2</sub>), da pressão de gás carbônico (pCO<sub>2</sub>), e da concentração de bicarbonato e CO<sub>2</sub> total foram identificados em pacientes falecidos, indicando falência respiratória e o desenvolvimento da SRAG (TAO et al., 2020).

As complicações mais frequentes nos pacientes com COVID-19 que levaram à internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou à óbito são

infecção secundária, inflamação sistêmica, disfunção em diferentes órgãos, SARS, arritmia, sepse, falência respiratória, falência cardíaca, IRA, insuficiência cardíaca aguda, hipercalemia e alcalose (TAO et al., 2020; FEI et al., 2020).

#### **2.1.4 Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico de COVID-19 leva em consideração o relato de contato com pessoas doentes, os sintomas, além dos históricos de infecção e, para confirmação, o resultado do teste RT-PCR COVID-19, atualmente o “padrão ouro” para diagnóstico da doença. O RT-PCR é realizado através de amostra coletada da região do trato respiratório superior (nasofaringe e orofaringe) e, quando possível, das vias respiratórias, como aspirado traqueal ou lavado bronco-alveolar (SILVA et al, 2021). Deve-se observar, no entanto, que a sensibilidade do PCR é reduzida em amostras com baixa carga viral, e que este teste demanda mais tempo entre a coleta e o resultado, além de necessitar de estrutura e equipes especializadas (OMS, 2021).

Além do RT-PCR, existem outros métodos de identificação. Os testes imunológicos de IgM / IgG (testes rápidos e mais simples) são usados também para aumentar a sensibilidade de detecção e precisão do teste de PCR. Os ensaios enzimáticos (ELISA) são realizados para pesquisar a presença de anticorpos para o SARS-Cov-2 em amostra de sangue (SILVA et al, 2021). No Brasil, os kits enzimáticos disponíveis detectam a presença de anticorpos IgA, IgM e IgG. É importante salientar que os anticorpos começam a ser produzidos a partir do 7º dia de doença, logo, um resultado negativo não exclui totalmente a possibilidade de doença, considerando a janela imunológica (DASA, 2020; NOGUEIRA; SILVEIRA, 2020).

Em uma revisão sistemática realizada em 2021 (BOGER et al., 2021) sobre a acurácia dos testes diagnósticos para COVID-19, o método de PCR apresentou maior sensibilidade (~90%) do que os testes imunológicos (~85%) (BOGER et al., 2021). Ainda, outro estudo de acurácia diagnóstica relatou que o teste rápido de antígeno possui 65,3% de sensibilidade e 99,9% de especificidade, exceto em indivíduos assintomáticos, que demonstra sensibilidade diminuída (44%)(JEGERLEHNER et al., 2021) .

Exames de imagem são solicitados como diagnóstico auxiliar, como a tomografia computadorizada (TC) de tórax, pois tal exame auxilia a visibilidade do exsudato presente nos espaços aéreos e permite a manifestação do chamado achado típico, conhecido como “vidro fosco”, encontrado no tórax de pacientes com a doença. A TC também permite analisar lesões precoces, que podem progredir em casos graves da doença (NOGUEIRA; SILVEIRA, 2020).

### **2.1.5 Comorbidades associadas**

Doenças crônicas, entre elas hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias, podem estar relacionadas às formas mais graves da COVID-19, devido ao estado pró-inflamatório e diminuição da atividade do sistema imune nestas doenças (YANG et al., 2020). Hipertensão e obesidade estão entre as condições médicas mais prevalentes entre os adultos que precisaram de internação em algum momento da infecção por COVID-19, seguidas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes e doenças cardiovasculares (GARG et al., 2020). Pacientes diabéticos, com idade avançada e/ou pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) apresentam, no geral, taxas de morbidade e mortalidade maiores e, também, maiores taxas de internações em UTI (SANYAOLU et al., 2020).

Idosos, principalmente aqueles em instituições de cuidado de longo prazo (casas de repouso, asilos ou hospitais) possuem maiores chances de adquirir a doença e desenvolver estados graves, especialmente se associada a condições comuns ao avanço da idade, como diabetes, doenças cardiovasculares ou pulmonares (SANYAOLU et al., 2020).

O risco de contrair COVID-19 em pacientes portadores de DPOC é aproximadamente 4 vezes maior, em comparação à pacientes sem DPOC (SINGH et al., 2020; ZHAO et al., 2020). Pessoas com asma estão mais propensas ao vírus, pois ele afeta diretamente o trato respiratório, podendo levar ao aumento de crises de asma, dificuldade para respirar e a pneumonia (SANYAOLU et al., 2020).

Sabe-se que o vírus ataca o revestimento endotelial dos vasos sanguíneos, o que leva a problemas de circulação e compromete o funcionamento de diversos órgãos vitais. Este fato pode explicar a vulnerabilidade de pacientes hipertensos, obesos, diabéticos e cardíacos (SARDU et al., 2020). Ainda, estudos que avaliaram os achados histopatológicos

renais de pacientes com a doença, encontraram uma prevalência aumentada de lesão ao endotélio renal (SARDU et al., 2020; SU et al., 2020; CHENG et al., 2020).

## 2.2 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (IRA)

O rim é um órgão que mede aproximadamente 11 cm de comprimento e 5 cm de largura, e está localizado de cada lado da coluna vertebral. Suas principais funções são filtrar o sangue, excretar resíduos metabólicos (como ureia, creatinina, ácido úrico, ácidos orgânicos, drogas e toxinas), regular a concentração de íons (como hidrogênio, sódio, potássio, fosfato e outros), sintetizar eritropoietina, renina e prostaglandinas, e degradar hormônios como insulina e aldosterona. Os rins são constituídos por milhares de néfrons, que são compostos pelos glomérulos, túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e túbulo coletor. O néfron é a unidade funcional do rim, responsável pela ultrafiltração glomerular e reabsorção/secreção tubular. Um rim saudável mantém o equilíbrio hidroeletrólítico do organismo e produz entre 800 e 1.800 mL de urina por dia (MOTTA, 2009).

A IRA é definida como uma síndrome que acomete os rins e reduz abruptamente a sua função, resultando em anormalidades no sistema nervoso central, no sistema imune e na coagulação (LEVEY et al., 2005). O diagnóstico da IRA é realizado através do histórico clínico do paciente, volume urinário, exames físicos e parâmetros laboratoriais, como creatinina e ureia sérica, somados ao EQU. A diretriz clínica do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* descreve como critérios para a definição da IRA a presença de qualquer uma das alterações a seguir (LEVEY et al., 2005):

- Aumento na creatinina sérica de 0,3 mg/dL dentro de 48 horas;
- aumento de 1,5 vezes do valor em relação ao valor basal (presumido de ter ocorrido dentro de 7 dias);
- volume de urina inferior a 0,5 ml/kg/h por 6 horas.

A severidade da IRA é definida por 3 estágios, conforme Tabela 1.

### **Tabela 1: Estágios de severidade da IRA.**

ESTÁGIO	CREATININA SÉRICA	FLUXO URINÁRIO
1	1,5-1,9x creatinina basal OU Aumento $\geq 0,3$ mg/dL ( $\geq 26,5$ $\mu$ mol/L)	< 0,5 mL/kg/h por 6-12h
2	2,0-2,9x creatinina basal	< 0,5 mL/kg/h por $\geq 12$ h
3	3,0x creatinina basal OU Aumento $\geq 4,0$ mg/dL ( $\geq 353,6$ $\mu$ mol/L) OU Início de terapia substitutiva renal OU Pacientes < 18 anos com TFG < 35 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3 mL/kg/h por $\geq 24$ h OU Anúria* por $\geq 12$ h

TFG: Taxa de filtração glomerular.

\*Anúria: diminuição ou supressão da secreção urinária.

### 2.2.1 IRA no COVID-19

Ainda que a insuficiência respiratória seja a principal disfunção causada pela COVID-19, outros órgãos são afetados, como o coração e rins. Em um estudo que incluiu mais de 700 pacientes com COVID-19 e avaliou a função renal, a creatinina sérica estava elevada, assim como a ureia, em mais de 10% dos pacientes. Problemas na via de coagulação foram comuns nesses pacientes, e houve uma correlação entre a gravidade da lesão renal e morte (CHENG et al., 2020). Segundo Huang e colaboradores, o período entre a detecção de SARS-CoV-2 em amostras de sangue e a ocorrência de IRA é de aproximadamente 7 dias (HUANG et al., 2020).

Na infecção pelo COVID-19 existe uma ação direta do vírus sobre o rim. O SARS-CoV-2 atinge o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), permitindo a internalização do vírus nas células renais, o que provoca um desequilíbrio de angiotensina-1 e angiotensina-2, com consequente vasoconstrição e efeitos inflamatórios. Isto, somado ao quadro inflamatório, resulta em disfunções endoteliais e alterações na coagulação (DOMINGO et al., 2020).

Em um estudo com pacientes que morreram de insuficiência respiratória secundária a COVID-19, a histopatologia renal foi examinada na autópsia e foi evidenciada lesão tubular aguda de gravidade variável, assim como aglomerados de eritrócitos e partículas semelhantes ao coronavírus foram

identificadas na maioria das amostras testadas para o vírus intracelular, em 7 de 9 amostras (SU et al., 2020).

A incidência média de IRA é de 11% (8-17%) durante as internações hospitalares (NEVES et al., 2021). Essa incidência segue aumentando com o ritmo acelerado da pandemia, trazendo à luz da ciência o impacto do envolvimento renal na COVID-19 (SOLIMAN, 2021).

No estudo de Soliman et. al. (2021), realizado com 138 pacientes de um único centro médico com pneumonia causada por COVID-19, foi relatada IRA em 3,6% dos pacientes, número que aumentou para 8,3% quando considerado os pacientes internados na UTI deste centro médico (SOLIMAN, 2021). Hirsch e colaboradores (2020), demonstraram que em pacientes hospitalizados com COVID-19, cerca de 40% desenvolveram IRA durante sua hospitalização, o que conferiu um mau prognóstico (HIRSCH et al., 2020). Xia e colaboradores (2020) também mostraram que a incidência de IRA em casos graves variou de 2,9% a 50%, de acordo com a situação clínica do paciente (XIA et al., 2020).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA na COVID-19 incluem DRC, idade avançada, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, raça negra, sexo masculino, hipertensão, necessidade para ventilação mecânica invasiva e uso de medicamentos vasopressores. Fatores secundários como hipóxia, infecções bacterianas, fúngicas ou virais e a nefrotoxicidade associada a drogas também podem contribuir para o desenvolvimento de IRA nestes pacientes (DOMINGO et al., 2020; SU et al., 2020).

A IRA está associada ao aumento da morbidade e mortalidade na COVID-19, e configura uma das complicações mais graves da doença. A IRA está intimamente associada ao tempo prolongado de internação dos pacientes, ao tempo e/ou uso de leitos de UTI, ao risco de desenvolver DRC e ao fato de o paciente já possuir doença renal, ou então doença renal em estágio final secundária à alguma patologia. A estratégia que vêm sendo adotada para prevenção da IRA é basicamente a identificação e correção de forma precoce da doença e retorno ao equilíbrio hídrico do paciente (CHAN et al., 2021).

### 2.3. EQU

A análise da urina é utilizada como método diagnóstico complementar há séculos. O EQU é um dos exames mais solicitados em laboratórios clínicos e

pode auxiliar no diagnóstico de pacientes com doenças renais, infecções do trato urinário, diabetes mellitus e outras doenças (OYAERT; DELANGHE, 2019).

O EQU é um exame de urina simples, porém, serve para avaliar diversos aspectos, entre eles físicos, como a cor e turbidez; químicos, como a presença de proteínas, e microscópicos, por alterações nas partículas do sedimento urinário. Com os resultados do EQU é possível avaliar o funcionamento e a capacidade de filtração dos rins, assim como a presença de infecções no trato urinário. O exame é constituído de três fases:

- Análise física: corresponde a identificação do aspecto, cor e densidade da amostra;
- Análise química: ocorre através do emprego de fitas reativas comerciais, que inclui a determinação qualitativa e/ou semi-quantitativa do pH, hemoglobina, esterase leucocitária, proteínas, corpos cetônicos, bilirrubinas, glicose, nitrito e urobilinogênio;
- Análise microscópica: corresponde à avaliação qualitativa e quantitativa dos elementos figurados no sedimento urinário, a partir do emprego da microscopia convencional ou por métodos automatizados (OYAERT; DELANGHE, 2019).

A análise do sedimento urinário pode ser realizada tanto de forma automatizada, por equipamentos com metodologias de microscopia digital ou citometria de fluxo, quanto de forma manual, por microscopia convencional. Os principais tipos de microscopia encontrados em laboratórios clínicos são microscopia de campo claro, através do microscópio óptico básico; microscopia de contraste de fase, muito utilizada para auxiliar o estudo do dismorfismo eritrocitário e avaliação de certos elementos, como cilindros hialinos e céreos; e microscopia com luz polarizada, que auxilia na identificação de cristais e lipídios. Quanto aos sistemas automatizados, apesar de economizarem tempo, serem padronizados e econômicos, são considerados apenas métodos de triagem, pois não são confiáveis para diagnosticar determinadas doenças renais, como glomerulonefrite, vasculite ou doença renal (CAVANAUGH; PERAZELLA, 2019).

Os resultados da análise microscópica devem ser reportados qualitativamente (tipos de células, presença de cilindros ou de cristais), e quantitativamente (número de cilindros, células epiteliais, leucócitos e hemácias por campo) (CAVANAUGH; PERAZELLA, 2019; MARK et al., 2008).

Recomenda-se que, para obter uma boa análise do sedimento, a amostra de urina deve ser fresca (estabilidade de 2 horas à temperatura ambiente ou 24 horas sob refrigeração), concentrada e ácida. Quando a urina permanece muito tempo em repouso, há possibilidade de sua alcalinização e conseqüentemente desintegração celular, interferindo nos resultados do exame (CAVANAUGH; PERAZELLA, 2019).

### **2.3.1 Achados no EQU e marcadores renais em pacientes com IRA secundária a COVID-19**

O EQU é um método confiável e de valor diagnóstico e prognóstico na avaliação de IRA. Através dele é possível verificar alterações morfológicas e físico-químicas na urina que caracterizam diminuição da função renal e dano tubular/glomerular (como proteinúria, cilindros granulosos, cilindros céreos e/ou células epiteliais tubulares renais), comuns em pacientes hospitalizados. A realização de EQU também permite auxiliar no diagnóstico de IRA associado ao SARS-COV-2 (HERNANDEZ-ARROYO et al., 2020; MARK et al., 2008).

Diversos estudos na literatura mostram alterações em exames de pacientes com COVID-19 relacionados à função renal destes pacientes (PEI et al., 2020; PELAYO et al., 2020; DUDOIGNON et al., 2020), apontando que, muitas vezes, há aumento de parâmetros como proteinúria, hematúria, ureia e creatinina sérica (CHENG et al., 2020; LI et al., 2020; MOITINHO et al., 2020).

Cheng e colaboradores (2020) demonstraram que 43,9% dos pacientes infectados com o SARS-CoV-2, especialmente aqueles com IRA, tem proteinúria (CHENG et al., 2020). A presença de proteinúria neste contexto é um achado relevante, principalmente em pacientes internados (CHENG et al., 2020). Alguns autores demonstram uma relação entre a presença de proteinúria no momento de admissão dos pacientes com COVID-19 e o desenvolvimento da IRA, e citam que pacientes que desenvolveram proteinúria durante o período de internação hospitalar apresentam maior chance de mau prognóstico, como óbito (CHAUDHRI et al., 2020). A proteinúria que se apresenta inicialmente na COVID-19 é provavelmente proteinúria transitória febril, podendo já ser resultado de disfunção na permeabilidade da membrana glomerular ou uma falha na reabsorção tubular, comuns em pacientes acometidos pela COVID-19 (PEI et al., 2020).

Pan et al. (2020) identificaram podócitos e células tubulares renais como células hospedeiras do vírus nos rins. Podócitos e células tubulares têm um papel crítico na filtração urinária e nos processos de reabsorção e excreção. Além disso, podócitos são vulneráveis a ataques bacterianos e virais, portanto, uma lesão nestas células induz facilmente à proteinúria intensa (PAN et al., 2020). Os efeitos citopáticos do SARS-CoV-2 nos podócitos e nas células dos túbulos proximais podem causar IRA nos pacientes com viremia detectada no sangue (CHENG et al., 2020; PAN et al., 2020; HUANG et al., 2020; JEFFERSON et al., 2011).

Os estudos, no geral, divergem quanto aos relatos sobre hematúria e seu efeito nos pacientes com COVID-19 (MARTINEZ-ROJAS; VEJA-VEJA; BOBADILLA, 2020; CHAUDHRI et al., 2020). Há relatos que sugerem que a hematúria classificada de leve a grave está associada à desfechos mais duros. A presença de hematúria na COVID-19 pode estar associada com a maior necessidade de internação destes pacientes (CHAUDHRI et al., 2020). Além disso, estudos sugerem que a etiologia da hematúria pode estar associada ao cateterismo urinário utilizado em diversos pacientes hospitalizados, podendo ser um achado vinculado à fase pré-analítica (MARTINEZ-ROJAS; VEJA-VEJA; BOBADILLA, 2020).

Com relação à creatinina sérica, os estudos no geral sugerem que pacientes com este parâmetro elevado no momento da admissão hospitalar, tendem a apresentar um maior risco de óbito (PORTOLÉS et al., 2020; CHENG et al., 2020). Outro parâmetro citado em estudos é a taxa de filtração glomerular (TFG), que se apresenta normalmente diminuída na COVID-19, ainda que as informações acerca da TFG na COVID-19 sejam escassas. Alguns autores demonstram que uma TFG diminuída está associada a um maior risco de desenvolver IRA na COVID-19 e é possível marcador para mortalidade destes pacientes (WANG et al., 2020; TRAUBULUS et al., 2020).

Em relação ao sedimento urinário, no estudo de Hernandez-Arroyo e colaboradores (2020) foi observado que 85% dos pacientes internados com COVID-19 apresentavam cilindros granulosos, 50% cilindros céreos e 20% células epiteliais tubulares renais (HERNANDEZ-ARROYO et al., 2020). Em estudo realizado por Pfeiffer e colaboradores (2021), os autores relatam que cilindros hialinos, células tubulares e cilindros granulares foram mais

frequentemente encontrados em pacientes que foram a óbito com COVID-19. Ainda, nos deparamos com dados de estudos que relatam que a COVID-19 causa necrose tubular aguda devido à falência de órgãos (MATOS et al., 2021; PFEIFFER et al., 2021).

Em geral, SARS-CoV-2 possui uma capacidade de invadir o sistema urinário com certa facilidade, principalmente em pacientes com comorbidades e, causar danos diretos ou desregular mecanismos imunológicos, resultando em um quadro clínico com sintomas de falência renal e infecção (MATOS et al., 2021).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as alterações no Exame Qualitativo de Urina (EQU) de pacientes internados por COVID-19 em um Hospital Universitário do Rio Grande do Sul.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os resultados físico-químicos e sedimentoscópicos dos EQUs de pacientes portadores de COVID-19;
- Examinar a presença de células urinárias com alteração citopática, que possa sugerir a presença do vírus nos rins e no trato urogenital;
- Avaliar se os achados urinários estão relacionados com o desenvolvimento de IRA nestes pacientes;
- Avaliar as características demográficas e da internação dos pacientes com COVID-19, com e sem IRA;
- Avaliar a sobrevida dos pacientes com COVID-19, em relação ao desenvolvimento de IRA.
- Avaliar a associação destes com o desenvolvimento de IRA e mortalidade.

#### **4. ASPÉCTOS ÉTICOS**

Este é um subprojeto inserido no projeto de número CAAE 30625520.0.0000.5327 encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para avaliação.

O presente projeto envolve riscos mínimos relacionados à quebra de confidencialidade dos dados obtidos, portanto os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (ANEXO A), no qual se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes, e o Termo de Compromisso para Utilização de Material Biológico e Informações Associadas (ANEXO B).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista nossos objetivos iniciais, consideramos que fomos capazes de determinar, evidenciar e relatar os achados de alterações no EQU de pacientes diagnosticados com COVID-19 e associá-los com IRA, além de explorar aspectos de morbidade e mortalidade dos pacientes com a doença. Como ainda estamos enfrentando a pandemia; descobrindo novas variantes do vírus, e lidando com o avanço das vacinas e a diminuição da mortalidade dos pacientes com COVID-19, consideramos que o conhecimento sobre a doença está em constante evolução.

Vivemos hoje uma época confusa para a ciência, mas acreditamos que as informações contidas neste trabalho poderão trazer à luz da medicina e, conseqüentemente, da sociedade, aspectos importantes no cuidado à pacientes com COVID-19 no Brasil. Ainda, levando em consideração que o tratamento da COVID-19, inclusive seu diagnóstico, são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, o conhecimento das morbidades e desfechos associados a doença podem aperfeiçoar diretrizes terapêuticas e protocolos clínicos, levando a um manejo mais eficaz desses pacientes e, conseqüentemente, um melhor controle financeiro do SUS.

## 7. REFERÊNCIAS

- CAO, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy, **nature reviews immunology**, v. 20, p. 269-270, 2020.
- CAVANAUGH C.; PERAZELLA M. A. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum. **Am J Kidney Dis.** v. 73, n. 2, p. 258-272, 2019.
- CHAN, K. W. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. **Frontriers in Medicine (Lausanne)**, v.8, 2021.
- DOMINGO P. et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). **EBioMedicine**. 2020.
- FEI Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**. 2020.
- GUAN, W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **European Respiratory journal**, v. 55, n. 5, 2020.
- HERNANDEZ-ARROYO C. F. et al. Urinary Sediment Microscopy in Acute Kidney Injury Associated with COVID-19. **Kidney**. 2020.
- HICKMANN, M. F. G. et al. Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico, **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**, v. 32, n. 3, p. 30-34, 2020.
- HIRSCH J. S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney Int.**v. 98, n. 1, p. 209-218, 2020.
- HUANG C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. 2020.
- JEFFERSON J.A. et al. Podocyte disorders: core curriculum 2011. **Am J Kidney Dis**, v. 58, n. 4, p.666–677, 2011.
- KANNAN, S. et al. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends, **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, p. 2006-2011, 2020.
- LEVEY A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). **Kidney Int.** v. 67, p. 2089-2100, 2005.
- LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **The New England Journal Of Medicine**, v. 382, p. 1199-1207, 2020.

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.

MARK A. P. et al. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. **CJASN**, v.3, n.6, p.1615- 1619, 2008.

MATOS, A. C. G. et al. Acute kidney injury at COVID-19 and a multiprofessional approach. **Research, Society and Development**, v.10, n.3, 2021.

MCINTOSH, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. **UpToDate**, 2020.

MOITINHO M. S. et al. Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. **Rev Bras Enferm**. 2020.

MOTA, L. et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 infection, **Research, Society and Development**, v.9, n. 7, 2020.

NEVES, P. D. M. M. et al. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center, **Frontiers in Medicine (Lausanne)**, v.8, 2021.

NOGUEIRA, J. M. R.; SILVEIRA, L. O. P. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista RBAC**, 2020.

OYAERT M.; DELANGHE J. R. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. **J Clin Lab Anal**. v. 33, n. 5, 2019.

PAN X-W. et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. **Int. Care Med**. v. 46, n. 6, p. 1114-1116, 2020.

PARK, M. et al. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 967, 2020.

ROTHAN H.A.; BYRAREDDY S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **J Autoimmun**. 2020.

SANYAOLU, A. et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v.2, p. 1069-1076, 2020.

SILVA, C. C. et al. COVID-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.13, n. 3, 2021.

SKEGG, D. et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, 2021.

SOLIMAN, N. A. COVID-19 infection and the kidneys: Learning the lesson. **J Infect Public Health**, v. 14, n. 7, p. 922-926, 2021.

SU H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney Int.** v. 98, n. 1, p. 219-227, 2020.

SUN P. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. **J Med Virol.**, 2020.

TAO C. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ.** 2020.

TEICH, V. M. et al. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein**, São Paulo, v. 18, p. 1-7, 2020.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Trop Med Int Health**, v. 25, n.3, p. 278-280, 2020.

WRAPP D.W. et al. Cryo-EM structure of the 2019- nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, 2020.

XIA P. et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. **J Am Soc Nephrol.** v. 31, n. 9, p. 2205-2221, 2020.

ZHANG G. et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. **J Clin Virol**, 2020.

ZHENG X. et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: The Chinese Experience. **Semin Nephrol.** 2020.

## 8. ANEXOS

## 8.1 Anexo A

## ANEXO A

## Termo de Compromisso para Utilização de Dados

## Título do Projeto

	Cadastro no GPPG
Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19	2020-0147

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 14 de julho de 2020.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Priscila A. C. Nilton	Priscila Nilton
Júlia Girardi	Júlia Girardi
Carla Ghem	Carla Ghem
Gabriel Giron Corrêa	Gabriel Giron
Luri V. C. Morkis	Luri Morkis

## 8.2 Anexo B

## ANEXO B

**Termo de Compromisso para Utilização de Material Biológico e Informações Associadas**

**Título do Projeto**

Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos materiais biológicos estão mantidos em biorepositórios, bem como de suas respectivas informações associadas, contidas em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 14 de julho de 2020.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Ruscilo A. C. Friton	Ruscilo Friton
Júlia Girardi	Júlia Girardi
Loann Ghem	Loann Ghem
Gabriel Giron Corrêa	Gabriel Giron
Luri V. C. Morkis	Luri Morkis