

Glomeruloesclerose segmentar e focal em associação a infecção pela Covid-19

Segmental and focal glomerulosclerosis in association with Covid-19 infection

Glomeruloesclerosis segmentaria y focal en asociación con infección por Covid-19

Samir Salim Jorge Elgaly^{1*}, Rolando Guilherme Vermehren Valenzuela¹.

RESUMO

Objetivo: Averiguar as evidências científicas sobre a glomeruloesclerose segmentar e focal associada a Covid-19. **Métodos:** Estudo de Revisão Integrativa da Literatura de natureza qualitativa com abordagem descritiva e exploratória. Utilizou-se as bases de dados: Scielo, Pubmed e Scopus. A análise dos dados incluiu a pré-análise, exploração do material e tratamento dos dados. Após a seleção e análise crítica, os estudos foram dispostos em quadro sinóptico para a definição e composição das categorias analíticas que responderam à pergunta norteadora da pesquisa. **Resultados:** Foram encontrados dez artigos condizentes com nosso objetivo. Não se sabe o mecanismo exato de como ocorre a glomerulopatia associada a Covid-19. Mas, estudos apontam, pela histopatologia, a presença de partículas virais no citoplasma dos podócitos, bem como a presença da síndrome de liberação de citocinas em pacientes com Covid-19 grave induzida por inflamação. **Considerações Finais:** A glomerulopatia associada à Covid-19 tem se mostrado presente com preferência em pacientes negros e portadores de variantes de risco APOL1, com mau prognóstico renal. Dessa forma, este estudo apresenta evidências científicas que necessitam de novas pesquisas rigorosas com a intenção de monitorar o paciente em busca de sinais precoces da lesão renal e assim reduzir o risco de desenvolver LRA com Covid-19.

Palavras-Chave: Nefrologia, Glomeruloesclerose, Infecção pelo SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To investigate the scientific evidence on segmental and focal glomerulosclerosis associated with Covid-19. **Methods:** An integrative literature review study of a qualitative nature with a descriptive and exploratory approach. The following databases were used: Scielo, Pubmed and Scopus. Data analysis included pre-analysis, material exploration and data processing. After selection and critical analysis, the studies were arranged in a synoptic table for the definition and composition of the analytical categories that answered the guiding question of the research. **Results:** Ten articles were found consistent with our objective. The exact mechanism of how Covid-19-associated glomerulopathy occurs is not known. However, studies indicate, through histopathology, the presence of viral particles in the cytoplasm of podocytes, as well as the presence of cytokine release syndrome in patients with severe inflammation-induced Covid-19. **Final Considerations:** Glomerulopathy associated with Covid-19 has been shown to be present with preference in black patients and patients with APOL1 risk variants, with poor renal prognosis. Thus, this study presents scientific evidence that requires further rigorous research with the intention of monitoring the patient for early signs of kidney damage and thus reducing the risk of developing AKI with Covid-19.

Keywords: Nephrology, Glomerulosclerosis, SARS-CoV-2 infection, COVID-19.

¹ Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus - AM. *E-mail: samirsalimje@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Investigar la evidencia científica sobre la glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada a la Covid-19. **Métodos:** Estudio integrador de revisión bibliográfica de carácter cualitativo con enfoque descriptivo y exploratorio. Se utilizaron las siguientes bases de datos: Scielo, Pubmed y Scopus. El análisis de datos incluyó análisis previo, exploración de materiales y procesamiento de datos. Después de la selección y análisis crítico, los estudios fueron ordenados en un cuadro sinóptico para la definición y composición de las categorías analíticas que respondieron a la pregunta orientadora de la investigación. **Resultados:** Se encontraron diez artículos acordes con nuestro objetivo. Se desconoce el mecanismo exacto de cómo se produce la glomerulopatía asociada a Covid-19. Sin embargo, los estudios indican, a través de la histopatología, la presencia de partículas virales en el citoplasma de los podocitos, así como la presencia del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con Covid-19 inducido por inflamación severa. **Consideraciones finales:** Se ha demostrado que la glomerulopatía asociada a Covid-19 se presenta con preferencia en pacientes de raza negra y pacientes con variantes de riesgo APOL1, con mal pronóstico renal. Por lo tanto, este estudio presenta evidencia científica que requiere más investigación rigurosa con la intención de monitorear al paciente en busca de signos tempranos de daño renal y así reducir el riesgo de desarrollar LRA con Covid-19.

Palabras clave: Nefrología, Glomeruloesclerosis, Infección por SARS-CoV-2, COVID-19.

INTRODUÇÃO

A Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) é um padrão de lesão glomerular que possui diferentes etiologias, podendo ser definido pela presença de aumento da matriz mesangial e esclerose segmentar no glomérulo, acometendo alguns glomérulos renais. Esse quadro histológico frequentemente está associado à síndrome nefrótica. A GESF pode ser uma doença primária (idiopática) ou ser secundária à outras doenças, incluindo obesidade, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), nefropatia do refluxo, hipertensão arterial sistêmica grave ou redução de massa renal ou ainda, de cunho viral, como no caso do Coronavírus (GU QH, et al., 2016; BRADEN GL, et al., 2000; ALMEIDA R, 2019).

Dados emergentes suportam a identificação de outra categoria, a GESF associada ao alelo de risco Apolipoproteína L1 (APOL1) em indivíduos com ascendência africana subsaariana. Ou seja, na sua forma hereditária e congênita a herança dominante autossômica está associada a mutações nas proteínas do citoesqueleto e podocina, ambas necessárias para a integridade dos podócitos. Além disso, uma variante de sequência no gene da APOL1 no cromossomo 22 parece estar fortemente associada ao aumento do risco de GESF, bem como de insuficiência renal em indivíduos afrodescendentes (ROSENBERG AZ e KOPP JB, 2017; ROY S, et al., 2021).

A biópsia renal é útil, com pistas fornecidas por características na microscopia de luz ao ser observado o tamanho glomerular, a variante histológica da GESF, as alterações tubulares microcísticas e a hipertrofia tubular; na imunofluorescência para descartar outras glomerulopatias primárias; e na microscopia eletrônica observando a extensão do apagamento do podócito, transformação microvilosa do podócito e inclusões tubuloreticulares. Para organizar o cenário parenquimatoso da glomeruloesclerose segmentar, deve-se realizar uma avaliação da histologia renal, diferenciando a GESF associada a outras doenças glomerulares da síndrome clínico-patológica da GESF. Há casos em que o teste genético é favorável nas circunstâncias clínicas específicas. Ou seja, a identificação etiológica da GESF conduz a escolha adequada da terapêutica e favorece o prognóstico (ROSENBERG AZ e KOPP JB, 2017).

Assim, a classificação de um paciente com GESF baseia-se na integração dos achados da história clínica, exames laboratoriais, biópsia renal e, em alguns pacientes, testes genéticos (ROSENBERG AZ e KOPP JB, 2017).

As manifestações clínicas presentes na GESF primária são de caráter bastante heterogêneo, especialmente em relação à resposta à terapia imunossupressora, progressão para Doença Renal Crônica

Terminal (DRCT) e recorrência da doença após transplante renal. Com média de aproximadamente 10 a 20% das crianças e 40% dos adultos não atingem remissão sustentada após a terapia com corticosteróides e mais de 60% de todos os casos evoluem para doença renal crônica terminal em 10 anos e a recorrência da doença após o transplante é observada em 30% dos pacientes (TEJANI A e STABLEIN DH, 1992; ALMEIDA R, 2019; SOMLO S e MUNDEL, P, 2000; GARCIA J, et al., 2020).

As nefropatias de origem glomerular ainda são a terceira maior causa para doença renal crônica dialítica no Brasil. Nestes casos, a biópsia renal é um importante método para confirmar a etiologia dessa doença glomerular (SETHI S e FERVENZA FC, 2019; THOMÉ FS, et al., 2019).

O aumento da prevalência da doença renal crônica atualmente já é um problema de saúde pública mundial e o surgimento de uma pandemia em 2019 fez surgir uma nova problemática em relação as doenças renais, uma vez que trata-se de um vírus sistêmico que confere grande tropismo por determinadas estruturas protéicas presentes em humanos, cujos efeitos nestes sistemas podem ser devastadores (ROY S, et al., 2021).

O grande foco da infecção ocorre primeiramente no sistema respiratório, acometendo o pulmão como um todo, podendo levar a Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda (SDRA), dificultando assim o processo da troca gasosa, e tendo como reflexo disso, uma geração de acidose respiratória, devendo esta ser compensada por mecanismos relacionados a esse “gatilho”, gerando com isso uma grande resposta inflamatória (tempestade de citocinas), agravando o quadro do paciente, podendo causar uma Lesão Renal Aguda (LRA), proteinúria e hematúria, piorando o prognóstico geral do paciente (ROY S, et al., 2021; SHETTY AA, et al., 2021).

Neste contexto, o reconhecimento que a infecção por Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em células humanas podem intensificar a predominância e existência ou pré-existência de doenças glomerulares como a GESF associada a quadros de piora de pacientes (ROY S, et al., 2021; FAROUK SS, et al., 2020).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo averiguar as evidências científicas sobre a Glomeruloesclerose segmentar e focal associada a Covid-19.

MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo de revisão integrativa da literatura sobre a Glomeruloesclerose segmentar e focal associada a Covid-19. Esse método faz uma análise de estudos relevantes, compendia o conhecimento produzido e leva ao desenvolvimento de conclusões a respeito da temática. É um método de pesquisa que contempla as seguintes etapas: seleção das hipóteses ou da questão da pesquisa; critérios para a seleção da amostra; busca na literatura, avaliação dos dados; análise dos dados; e apresentação dos resultados.

A pesquisa foi orientada a partir da seguinte questão: Quais as evidências científicas sobre a glomeruloesclerose segmentar e focal associada a Covid-19?. As buscas das publicações ocorreram no período de janeiro e fevereiro de 2022, com buscas realizadas nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED e SCOPUS, por meio de termos cadastrados no site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Nefrologia, Glomeruloesclerose, Infecção viral, Covid-19, sendo realizado cruzamento dos termos mediante o uso do operador booleano “AND”.

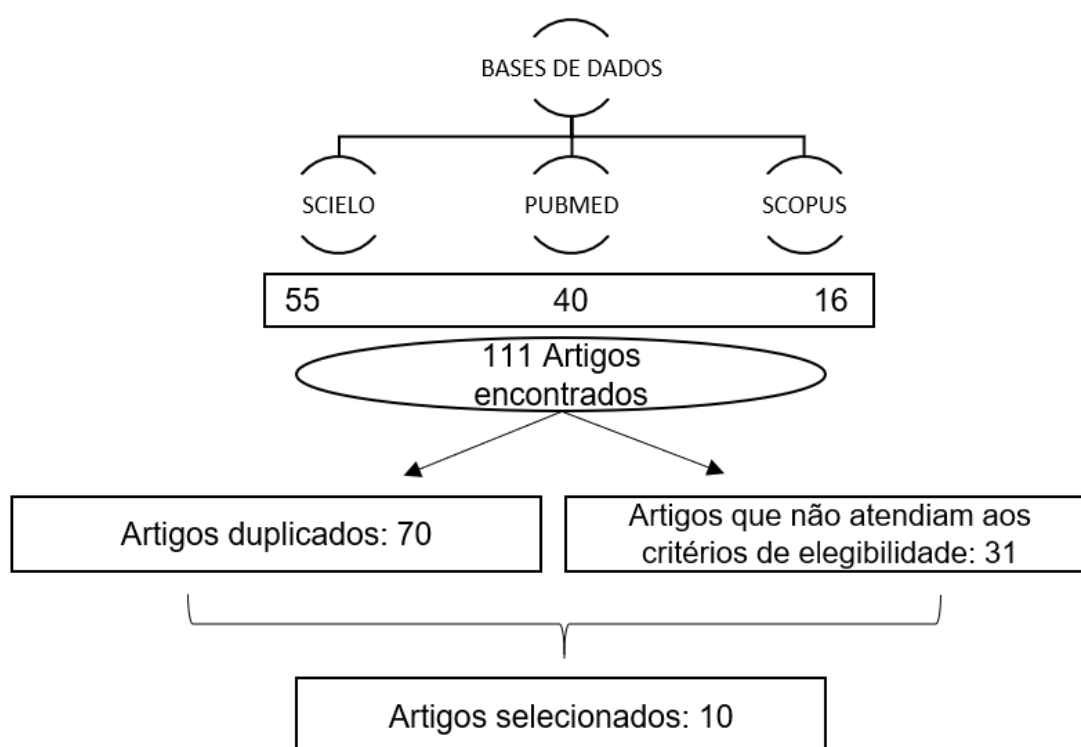
Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão foram: artigos disponíveis em meio eletrônico, textos completos abordando o tema, inseridos nas bases de dados nacionais e internacionais, nos idiomas inglês, português e espanhol e terem sido publicados no período de 2020 a 2022. E como critérios de exclusão foram: reflexões, resumos de anais, revisões bibliográficas, artigos que não estejam na íntegra, outros idiomas, livros, documentos repetidos em base de dados, fora do período de interesse, estudos duplicados e que não atendessem a temática proposta.

A análise dos dados deu-se a partir da proposta de Minayo MCS (2012) para estudos qualitativos, incluindo: pré-análise, exploração do material e tratamento dos dados, interpretação dos resultados e elaboração das categorias temáticas do estudo. Após a seleção e análise crítica, os estudos foram dispostos em quadro sinóptico contendo título, autor, ano de publicação, base de dados, delineamento e principais resultados para a definição e composição das categorias analíticas que responderam à pergunta norteadora da pesquisa.

RESULTADOS

Foram localizados 111 artigos usando a metodologia empregada. Destes, foram removidos 70 artigos duplicados e 31 que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Foram selecionados 10 artigos após leitura detalhada. Os detalhes da busca estão esquematizados no fluxograma da **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da busca dos artigos.



Fonte: Elgaly SSJ e Valenzuela RGV, 2022.

O **Quadro 1** apresenta o título do artigo, autores, ano de publicação do periódico e os principais achados.

Quadro 1 - Principais achados segundo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pela revisão.

Nº	Título do periódico	Autor/ano de publicação	Principais achados
1	The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with Covid-19, acute kidney injury and/or proteinuria.	Ferlicot S, et al. (2021).	Série de 47 casos retrospectivos multicêntricos de pacientes com Covid-19 e que apresentavam comorbidades e desenvolveram LRA e/ou proteinúria, com realização de biópsia renal, que mostrou dois principais padrões histopatológicos: lesão tubular aguda em 20 (42,6%) pacientes e lesão glomerular consistindo em glomerulopatia colapsante (GC), e glomeruloesclerose segmentar focal em 17 (36,2%) pacientes. A gravidade do Covid-19 e o GC foram observados apenas em pacientes com uma combinação de variantes de risco APOL1.
2	AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with Covid-19 and APOL1 High-Risk Genotype	Wu H, et al. (2020).	Seis pacientes negros com Covid-19 apresentando IRA e faixa nefrótica de proteinúria, onde obtiveram tecido renal biopsiado, que foi examinado in situ, hibridização para detecção viral e por NanoString para Covid-19 e genes associados a lesões. Também foi coletado sangue periférico para genotipagem de APOL1. Amostras de biópsia renal mostrou glomerulopatia colapsante, apagamento extenso dos podócitos e lesão tubular aguda difusa. Não encontraram evidências de partículas virais ou RNA SARS-CoV-2. O NanoString mostrou expressão gênica de quimiocinas elevada e alterações na expressão de genes associados com lesão tubular aguda em comparação com controles. Todos os seis pacientes tinham um genótipo de alto risco APOL1.
3	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a infección por Covid-19	LéonRamóm J, et al. (2021).	Relato de caso de paciente de 56 anos, tabagista, com hipertensão, dislipidemia e síndrome de ansiedade-depressiva. Procurou ambulatório por síndrome nefrótica de duas semanas de evolução associada a tosse seca e astenia em contexto de infecção leve por Covid-19. A biópsia renal mostrou glomeruloesclerose segmentar focal variante não especificada. O estudo de PCR para SARS-CoV-2 foi negativo. Além disso, nenhuma partícula viral de Covid-19 foi evidenciada na microscopia eletrônica. A sequência temporal dos eventos clínicos e os resultados analíticos autoimunes negativos levaram ao diagnóstico de GESF associada à Covid-19, para a qual foi iniciado tratamento.
4	Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in Viral Infections	Muehlig AK, et al. (2022).	A glomerulopatia colapsante (cFSGS) representa uma variante especial da doença renal proteinúrica glomeruloesclerose segmentar focal (GESF). Variantes de risco do gene APOL1, predominantemente encontradas em pessoas de origem africana aumentam o risco de desenvolver cFSGS. Além da instabilidade hemodinâmica, lesão mediada por citocinas e infecção viral direta e infecção de células epiteliais renais que contribuem para a LRA, há relatos emergentes de cFSGS associado à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes de etnia principalmente africana. No entanto, há evidências crescentes que a cascata inflamatória sistêmica, ativada em infecções virais agudas como Covid-19, é um dos principais contribuintes para o comprometimento das funções celulares básicas em podócitos.
5	Glucocorticoids Induce Partial Remission of Focal Segmental Glomerulosclerosis but Not Interstitial Nephritis in Covid-19	Nowak PJ, et al. (2021).	Quase todos os casos conhecidos de glomerulonefrite associada à Covid-19 ocorreram em pacientes afrodescendentes que apresentaram GESF do tipo colapsante. Neste caso relatamos a GESF não colapsante confirmada por biópsia com nefrite intersticial aguda secundária e IRA em um jovem branco com genótipo de baixo risco APOL1, que teve pneumonia por Covid-19. Sua história

Nº	Título do periódico	Autor/ano de publicação	Principais achados
	Acute Kidney Injury in an APOL1 Low-Risk Genotype White Patient		pregressa incluía hipertensão arterial, esteróides anabolizantes e dieta rica em proteínas. A rebiópsia renal mostrou uma diminuição na proporção de glomérulos afetados com podocitopatia, mas progressão das lesões intersticiais. A terapia com altas doses de glicocorticóides foi eficaz no tratamento inicial da GESF não colapsante relacionada ao Covid-19, mas não teve efeito nas alterações intersticiais.
6	Renal Morphology in Coronavirus Disease: A Literature Review	Oliveira P, et al. (2021).	O potencial impacto da síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2 nos rins ainda é indeterminado e uma variedade de lesões são observadas no tecido renal de pacientes com doença por esse novo vírus. Destacamos o potencial do vírus influenciando diretamente no dano ou na resposta imune adaptativa ativando cascatas de citocinas e pró-coagulantes, além da componente desencadeador de doenças glomerulares, principalmente glomeruloesclerose segmentar focal colapsante, doenças tubulointersticiais e até vasculares.
7	Fracaso renal agudo y síndrome nefrótico secundario a glomerulosclerosis segmentaria y focal asociada a Covid-19	Shabaka A, et al. (2021).	Relato de caso de paciente com 52 anos sem histórico médico de interesse ou em uso de medicamentos ou substâncias nefrotóxicas. Os estudos sorológicos, imunológicos e eletroforéticos foram normais. A biópsia renal apontou diagnóstico de glomeruloesclerose segmentar e variante focal. O estudo imuno-histoquímico para CoV-2 foi negativo. Não foram encontradas inclusões virais. A paciente recuperou a função renal e foi capaz de descontinuar o terapia renal substitutiva, sendo o primeiro caso de remissão completa da síndrome nefrótica após recuperação da síndrome inflamatória por Covid-19.
8	Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with Covid-19 in China.	Su H, et al. (2020).	Foram analisadas anormalidades renais em 26 autópsias de pacientes com Covid-19 por microscopia, observação ultraestrutural e imunocoloração. Além da virulência direta do SARS-CoV-2, os fatores que contribuem para a lesão renal aguda incluem hipóxia sistêmica, coagulação anormal, e possível fármaco ou rabdomiólise relevante para hiperventilação. Assim, nossos estudos fornecem evidências diretas da invasão do SARS-CoV-2 no tecido renal.
9	Covid-19 and APOL-1 High-Risk Genotype-Associated Collapsing Glomerulonephriti	Roy S, et al. (2021).	Embora afetando principalmente os pulmões, a Covid-19 também afetou o rim em várias maneiras, incluindo lesão renal aguda (LRA), proteinúria e hematúria. Tem sido cada vez mais demonstrado que indivíduos afro-americanos afetados com Covid-19 e apresentando LRA e proteinúria de faixa nefrótica são muito suscetíveis à GESF. O gene APOL-1, associado à população afro-americana, tem sido cada vez mais reconhecido como um fator de risco para GESF afetado pelo Covid-19.
10	De Novo Focal and Segmental Glomerulosclerosis After Covid-19 in a Patient With a Transplanted Kidney From a Donor With a High-risk APOL1 Variant	Oniszczyk J, et al. (2021)	Relato de caso de um receptor de transplante renal com Covid-19 não grave, que posteriormente desenvolveu síndrome nefrótica associada a lesão renal aguda. Neste estudo o espectro de lesões renais observadas foi após transplante renal, contexto que ainda não havia relato.

Fonte: Elgaly SSJ e Valenzuela RGV, 2022.

DISCUSSÃO

A pandemia global em curso criou cuidados de saúde e crise econômica para quase todas as nações do mundo. Embora afetando principalmente os pulmões, também afetou o rim de várias formas, incluindo LRA, proteinúria e hematuria. Além do mais, tem sido cada vez mais demonstrado que indivíduos afetados com Covid-19 e apresentando LRA e proteinúria de faixa nefrótica são muito suscetíveis à GESF. O gene APOL1, associado à população afro-americana, tem sido cada vez mais reconhecido como um fator de risco para GESF afetado pelo Covid-19 (ROY S, et al., 2021).

O estudo de Ferlicot S, et al. (2021) descreve uma série de casos retrospectivos multicêntricos de pacientes com Covid-19 que desenvolveram LRA e/ou proteinúria. Quarenta e sete pacientes (80,9% homens) com Covid-19 se submeteram a uma biópsia renal e tinham comorbidades. Quase todos os pacientes desenvolveram LRA (97,9%). A biópsia renal mostrou dois principais padrões histopatológicos, incluindo lesão tubular aguda em 20 (42,6%) pacientes, e lesão glomerular consistindo em Glomerulopatia Colapsante (GC) e glomeruloesclerose segmentar focal em 17 (36,2%) pacientes. A gravidade do Covid-19 e o GC foram observados apenas em pacientes com uma combinação de variantes de risco APOL1.

Wu H, et al. (2020) estudando pacientes negros com Covid-19 apresentando Insuficiência Renal Aguda (IRA) e faixa nefrótica de proteinúria, descrevem o tecido renal biopsiado desses pacientes sendo examinados in situ, por hibridização para detecção viral e por NanoString para COVID-19 e genes associados a lesões. Como complemento também foi coletado sangue periférico dos pacientes e todos tinham um genótipo de alto risco APOL1.

Com relação as amostras de biópsia renal desses pacientes foi observado glomerulopatia colapsante, apagamento extenso dos podócitos e lesão tubular aguda difusa, e três desses pacientes apresentavam agregados reticulares endoteliais. Não houve evidências de partículas virais ou RNA de SARS-CoV-2. O NanoString mostrou expressão gênica de quimiocinas elevada e alterações na expressão de genes associados com lesão tubular aguda. Dessa forma, a glomerulopatia colapsante em pacientes negros com Covid-19 foi associada a variantes APOL1 de alto risco. Não foi encontrada infecção viral direta nos rins, sugerindo um possível mecanismo alternativo: uma combinação de “dois golpes” de predisposição genética e resposta do hospedeiro mediada por citocinas à infecção por SARS-CoV-2 (WU H, et al., 2020).

LéonRamóm J, et al. (2021) ao descreverem o caso de um paciente de 56 anos, tabagista, com hipertensão, dislipidemia e síndrome de ansiedade-depressiva que procurou ambulatório por síndrome nefrótica de duas semanas de evolução (albumina sanguínea 2,4 g/dL, proteína/creatinina urinária 10.390 mg/g com albumina urinária/creatinina 7.892 mg/g) associada a tosse seca e astenia em contexto de infecção leve por Covid-19, observaram glomeruloesclerose segmentar focal variante não especificada. Além disso, nenhuma partícula viral de Covid-19 foi evidenciada na microscopia eletrônica. A sequência temporal dos eventos clínicos e os resultados analíticos autoimunes negativos levaram ao diagnóstico de GESF associada à Covid-19, para a qual foi iniciado tratamento.

A Covid-19 pode ser complicada por doença renal, incluindo GESF, nefrite intersticial e LRA. Quase todos os casos conhecidos de glomerulonefrite associada à Covid-19 ocorreram em pacientes afrodescendentes, com alelos de risco G1 ou G2 para APOL1 e apresentaram GESF do tipo colapsante (NOWAK PJ, et al., 2021).

Neste caso, Nowak PJ, et al. (2021) relatam a GESF não colapsante confirmada por biópsia com nefrite intersticial aguda secundária e IRA em um jovem branco com genótipo de baixo risco APOL1, que teve pneumonia por Covid-19. Sua história progressiva incluía hipertensão arterial, esteróides anabolizantes e dieta rica em proteínas. A rebiópsia renal mostrou uma diminuição na proporção de glomérulos afetados com podocitopatia, mas progressão das lesões intersticiais. Após 23 semanas da terapia, a remissão parcial da GESF foi alcançada e a proteinúria caiu para 3,6 g/24 h. Após 43 semanas, a proteinúria diminuiu para 0,4 g/24h e a concentração de creatinina sérica permaneceu estável. A terapia com altas doses de

glicocorticóides foi eficaz no tratamento inicial da GESF não colapsante relacionada ao Covid-19, mas não teve efeito nas alterações intersticiais.

É possível observar que a biópsia renal é útil para entender melhor o padrão histológico de uma lesão (glomerular, tubulointersticial e vascular) e a patogênese que leva à insuficiência renal. O potencial impacto da síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2 nos rins ainda é indeterminado, mas que uma variedade de lesões é observada no tecido renal de pacientes com essa doença. Destaca-se ainda o potencial do vírus influenciando diretamente no dano ou na resposta imune adaptativa ativando cascatas de citocinas e pró-coagulantes, além da componente desencadeador de doenças glomerulares, principalmente glomeruloesclerose segmentar focal colapsante, doenças tubulointersticiais e até vasculares (OLIVEIRA P, et al., 2021).

Shabaka A, et al. (2021) descrevem o caso de uma mulher de 52 anos sem histórico médico de interesse ou em uso de medicamentos ou substâncias nefrotóxicas, que se dirigiu ao pronto-socorro por sintomas de dispnéia progressiva, rinorréia e edema de três dias de evolução. A paciente recuperou a função renal, estabilizando em creatinina sérica de 1,5-1,7 mg/dL, com proteinúria nefrótica de até 5,8 g/24 h, hipoalbuminemia de 2,6 g/dL, edema e hipertensão arterial grave.

Quanto a biópsia renal dessa paciente, o resultado apresentou diagnóstico de glomeruloesclerose segmentar e variante focal, além de alterações compatíveis com necrose tubular aguda na fase regenerativa. O estudo imuno-histoquímico para SARS-CoV-2 foi negativo e a microscopia eletrônica mostrou fusão pedicelar difusa envolvendo mais de 80% da superfície capilar, juntamente com imagens de transformação microvilosa do podócitos e não foram encontradas inclusões virais. A paciente recuperou a função renal e foi capaz de descontinuar o terapia renal substitutiva, sendo considerado o primeiro caso de remissão completa da síndrome nefrótica após recuperação da síndrome inflamatória por Covid-19 (SHABAKA A, et al., 2021).

Para ajudar a definir lesões renais, Su H, et al. (2020) analisaram anormalidades renais em 26 autópsias de pacientes com Covid-19 por microscopia de luz, observação ultraestrutural e imunocoloração. Os pacientes tinham em média 69 anos e apresentavam insuficiência respiratória associada à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos como causa da morte. Nove dos 26 apresentaram sinais clínicos de lesão renal que incluíam aumento da creatinina sérica e/ou proteinúria de início recente. À microscopia de luz, observou-se lesão difusa do túbulo proximal com perda da borda em escova, degeneração vacuolar não isométrica e até necrose franca. Grânulos de hemossiderina ocasionais e cilindros pigmentados foram identificados. Ressalta-se também agregados eritrocitários acentuados obstruindo o lúmen dos pequenos vasos, mas sem material plaquetário ou fibrinoide. Não foram notadas vasculite, inflamação intersticial ou hemorragia.

Ainda, o exame microscópico eletrônico mostrou aglomerados de partículas semelhantes ao coronavírus com picos distintos no epitélio tubular e nos podócitos. Além disso, o receptor de SARS-CoV-2, ACE2 foi regulado positivamente em pacientes com Covid-19, e a imunocoloração com anticorpo de nucleoproteína SARS-CoV-2 foi positiva nos túbulos, fornecendo evidências diretas da invasão do SARS-CoV-2 no tecido renal. O mecanismo preciso pelo qual a glomerulopatia ocorre associada à Covid-19 ainda é desconhecida, mas a histopatologia de alguns pacientes encontrou a presença de partículas virais no citoplasma dos podócitos, o que poderia indicar que é devido a uma invasão viral direta ao podócito. Por outro lado, não se pode descartar que a síndrome de liberação de citocinas em pacientes com COVID-19 grave pode levar a lesão de podócitos induzida pela inflamação (SU H, et al., 2020; MUEHLIG AK, et al., 2022).

A glomerulopatia colapsante (cFSGS) representa uma variante especial da doença renal proteinúrica GESF. Clinicamente, os pacientes com cFSGS apresentam insuficiência renal aguda lesão, proteinúria nefrótica e estão em alto risco de rápida progressão para irreversíveis falência renal. A glomerulopatia colapsante pode ser atribuída a inúmeras etiologias, a saber, infecções virais como HIV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e parvovírus B19 e também drogas e isquemia. Variantes de risco do gene APOL1, predominantemente encontradas em pessoas de origem africana aumentam o risco de desenvolver cFSGS (MUEHLIG AK, et al., 2022).

Além da instabilidade hemodinâmica, lesão mediada por citocinas e infecção viral direta e infecção de células epiteliais renais que contribuem para a LRA, há relatos emergentes de cFSGS associado à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes de etnia principalmente africana. No entanto, há evidências crescentes que a cascata inflamatória sistêmica, ativada em infecções virais agudas como Covid-19, é um dos principais contribuintes para o comprometimento das funções celulares básicas em podócitos (MUEHLIG AK, et al., 2022).

Interessante relatar o estudo de Oniszczuk J, et al. (2021) sobre o caso de um receptor de transplante renal com Covid-19 não grave, que posteriormente desenvolveu síndrome nefrótica associada a lesão renal aguda. Um homem de 49 anos, de origem africana, encaminhado ao departamento de nefrologia para avaliação de síndrome nefrótica, com história médica de doença renal em estágio terminal de origem vascular presumida que exigia hemodiálise intermitente crônica desde 2014.

Esse paciente apresentava função renal gravemente comprometida em um contexto de atrofia renal bilateral, o que não permitiu a realização da biópsia renal no momento da avaliação inicial. O paciente não tinha história familiar de doença renal ou edema, mas apresentava hipertensão grave associada à cardiomiopatia hipertrófica. Houve submissão a um primeiro transplante renal no qual recebeu um rim de um homem de 45 anos que morreu em um acidente de trânsito. Houve 7 incompatibilidades de *Human Leukocyte Antigen* (HLA) (2A, 1B, 2C, 2DP) entre doador e receptor. O nível de anticorpos reativos do painel pré-transplante do paciente foi de 0% (ONISZCZUK J, et al., 2021).

O período pós-transplante não apresentou complicações e o paciente recebeu alta sete dias após a cirurgia. Dois meses após o transplante, a função renal foi definida por um nível de creatinina de 1,47 mg/dL e Valor Basal na Proteinúria Tubular (UPCR) foi considerada normal (201 mg/g). Cinco semanas após o transplante, o paciente apresentou tosse leve e ageusia sem dispnéia, febre e diarreia, manifestações clínicas altamente sugestivas das manifestações iniciais da Covid-19. A função renal inicialmente permaneceu estável, mas observou-se um aumento substancial na UPCR (1380 mg/g). Detectou-se piora significativa da função renal (nível de creatinina de 2,17 mg/dL, TFGe de 33 mL/min/1,73 m²), com aumento do nível de proteinúria. O paciente foi admitido no serviço para biópsia de enxerto renal, pois foi considerado com síndrome nefrótica ocorrendo em um contexto de suspeita de Covid-19 (ONISZCZUK J, et al., 2021).

Ao ser realizada a biópsia do enxerto renal foi observado GESF não especificada do aloenxerto com lesão segmentar do tufo glomerular e hipertrofia de células epiteliais sobrejacentes com vacuolização citoplasmática. Os testes sorológicos para HIV e para outros vírus foram negativos. No decorrer do acompanhamento o nível de creatinina havia retornado aos valores basais sem necessidade de transfusão de sangue e cateterismo vesical. Surpreendentemente, sem tratamento específico (esteroide, introdução de novo agente imunossupressor) além da introdução de uma dose baixa de inibidor da enzima conversora de angiotensina, a função renal melhorou progressivamente e o nível de proteinúria diminuiu. Esse estudo apoia a hipótese de que a infecção por SARS-CoV-2 pode ser considerada uma segunda possibilidade para GESF após transplante renal em pacientes com enxertos originários de doadores com fatores de suscetibilidade genética (ONISZCZUK J, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio desta revisão, foi possível observar e analisar os principais pontos da relação da Covid-19 com as lesões renais descritas na literatura. As glomerulopatias desencadeadas pelo novo coronavírus mostram preferência em pacientes negros e portadores de variantes de risco da APOL1, como a GESF. É sabido, até o momento, que a gravidade da Covid-19 leva a uma variedade de lesões no tecido renal, além da ativação da cascata inflamatória sistêmica, causando o comprometimento das funções renais, ou seja, que lesões renais causadas pela SARS-CoV-2 apresentam mau prognóstico renal, impactando na morbimortalidade desses pacientes. Dessa forma, este estudo apresenta evidências científicas que necessitam de novas pesquisas mais rigorosas com a intenção de monitorar atentamente o paciente em busca de sinais precoces da lesão renal e assim reduzir o risco de desenvolver LRA com Covid-19.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA R. Prevalência das variantes do gene nphs2 na glomeruloesclerose segmentar e focal familiar e esporádica, 2019. Tese (Doutorado em Medicina: Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019, 86pp.
2. BRADEN GL, et al. Changing incidence of glomerular disease in adults. *American Journal of Kidney Diseases*, 2000; 35(5):878-883.
3. FAROUK SS, et al. Covid-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *Journal of Nephrology*, 2020; 33(6):1213-1218.
4. FERLICOT S, et al. O espectro de biópsias renais em pacientes hospitalizados com Covid-19, lesão renal aguda e/ou proteinúria. *Transplante de Diálise de Nefrologia*, 2021; 36(7): 1253–1262.
5. GARCIA J, et al. Glomeruloesclerose focal e segmentar: avanços no diagnóstico e consenso no tratamento. *Cuidado em Enfermagem*, 2020; 14(2):265-269.
6. GU QH, et al. Patients with combined membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis have comparable clinical and autoantibody profiles with primary membranous nephropathy: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95: e3786.
7. LEÓN RAMÓN J, et al. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a infección por Covid-19. *Nefrologia*, 2021; 41(6):699–711.
8. MINAYO MCS. Análise qualitativa: teoria, etapas e fidedignidade. *Ciências e saúde coletiva (Internet)*, 2012; 17(3):621-626.
9. MUEHLIG AK, et al. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in Viral Infections. *Front Immunology Journal*, 2022; 12: 800074.
10. NOWAK PJ, et al. Glucocorticoids Induce Partial Remission of Focal Segmental Glomerulosclerosis but Not Interstitial Nephritis in Covid-19 Acute Kidney Injury in an APOL1 Low-Risk Genotype White Patient. *American Journal of Case Reports*, 2021; 12:800074.
11. OLIVEIRA P, et al. Renal Morphology in Coronavirus Disease: A Literature Review. *Medicina*, 2021; 57(3): 258-261.
12. ONISZCZUK J, et al. De Novo Focal and Segmental Glomerulosclerosis After Covid-19 in a Patient With a Transplanted Kidney From a Donor With a High-risk APOL1 Variant. *Transplantation*, 2021;105(1):206-211.
13. ROY S, et al. Covid-19 and APOL-1 High-Risk Genotype-Associated Collapsing Glomerulonephritis. *Case Reports in Nephrology*, 2021; 3737751.
14. ROSENBERG AZ, KOPP JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017; 12(3):502-517.
15. SETHI S, FERVENZA FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019; 34(2):193-9.
16. SHETTY AA, et al. Covid-19-associated glomerular disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2021; 32(1):33-40.
17. SHARMA Y, et al. Covid-19-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report of 2 Cases. *Kidney Medicine*, 2020; 6;2(4):493-497.
18. SHABAKA A, et al. Fracaso renal agudo y síndrome nefrótico secundario a glomerulosclerosis segmentaria y focal asociada a Covid-19. *Nefrologia*, 2021.
19. SOMLO S, MUNDEL P. Getting a foothold in nephritic syndrome. *Nature Genetics*, 2000; 24:333-335.
20. SU H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with Covid-19 in China. *Kidney International*, 2020; 98:219–27.
21. TEJANI A, STABLEIN DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1992; 2: S258-S263.
22. THOMÉ FS, et al. Inquérito brasileiro de diálise crônica/2017. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2019; 41(2):208-14.
23. WU H, et al. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with Covid-19 and APOL1 High-Risk Genotype. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020; 31(8): 1688-1695.