

# Infecção por dengue em receptores de transplante renal: curso clínico e seu impacto na função renal

## Dengue infection in kidney transplant recipients: clinical course and its impact on renal function

### Autores

Claudia Ribeiro<sup>1</sup>

Sylvia Aparecida DiasTurani<sup>1</sup>

Silvana Maria Carvalho Miranda<sup>1</sup>

Pedro Augusto Macedo de Souza<sup>1</sup>

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Santa Casa de Belo Horizonte, Centro de Nefrologia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Data de submissão: 12/05/2021.

Data de aprovação: 04/08/2021.

### Correspondência para:

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.  
E-mail: mariagorettipenido@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0127>

### RESUMO

**Introdução:** Receptores de transplante renal (RTR) apresentam maior risco de infecção pelo vírus da dengue (DENV). O objetivo deste estudo foi delinear apresentação clínica e perfil laboratorial da infecção por DENV em RTR e seu impacto na função renal.

**Métodos:** Este foi um estudo retrospectivo de RTR diagnosticados com infecção por DENV. Incluíu-se pacientes adultos que estiveram no Centro Nefrológico da Santa Casa de Belo Horizonte entre Abril/Setembro, 2019. Foram excluídos pacientes que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dados foram coletados do banco de dados e registros médicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional local e obteve-se o Consentimento Livre e Esclarecido. **Resultados:** Avaliou-se dezenove RTR. Principais sinais e sintomas foram mialgia, cefaleia/dor retro-orbital, febre, sintomas gastrointestinais. Dois pacientes apresentaram colecistite aguda sem cálculo, três sofreram derrame pleural e/ou pericárdico, um desenvolveu miocardite aguda. Todos os pacientes estavam sob imunossupressão com prednisona, tacrolimus, micofenolato. A maioria não estava recebendo terapia de indução. Suspensão/redução temporária da imunossupressão foi necessária em 58% dos pacientes e leucopenia foi a razão mais comum. Trombocitopenia foi comum e 58% dos pacientes desenvolveram lesão renal aguda. Todos recuperaram a função renal. **Conclusões:** A infecção por DENV em pacientes RTR parece seguir um curso semelhante ao da população em geral. Embora não houvesse grupo controle, suspeitamos que imunossupressão, doença renal preexistente ou tipo de doador não foram fator determinante na maioria dos pacientes. Disfunção renal transitória foi comum, mas reversível. Nenhum paciente veio ao óbito ou sofreu perda do enxerto.

**Descritores:** Vírus da dengue; Transplante de Rim; Imunossupressão; Disfunção Primária do Enxerto.

### ABSTRACT

**Introduction:** Kidney transplant recipients (KTR) are at increased risk for dengue virus (DENV) infection. The aim of this study was to outline the clinical presentation and laboratory profile of DENV infection in KTR and its impact on renal function.

**Methods:** This was a retrospective study of KTR diagnosed with DENV infection. Adult patients who visited Santa Casa de Belo Horizonte Nephrology Center between April and September 2019 were included. Patients who did not sign the Informed Consent were excluded. Data were collected from the database and medical records. The study was approved by the local Institutional Ethics Committee and the Informed Consent was obtained. **Results:** Nineteen KTR were evaluated. The main signs and symptoms were myalgia, headache/retro-orbital pain, fever, and gastrointestinal symptoms. Two patients had acute cholecystitis without calculus, three experienced pleural and/or pericardial effusion, and one developed acute myocarditis. All patients were under immunosuppression with prednisone, tacrolimus, and mycophenolate, and most were not receiving induction therapy. Temporary suspension/reduction of immunosuppression was required in 58% of patients and leukopenia was the most common reason. Thrombocytopenia was common and 58% of patients developed acute kidney injury. All patients recovered renal function. **Conclusions:** DENV infection in KTR patients seems to follow a similar course as in the general population. Although there was no control group, we suspect that immunosuppression, preexisting kidney disease or type of donor was not a determining factor in most patients. Transient renal dysfunction was common but reversible. No patient experienced death or graft loss.

**Keywords:** Dengue Virus; Kidney Transplantation; Immunosuppression; Primary Graft Dysfunction.



## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da dengue (DENV) é uma doença transmitida por artrópodes causada por um vírus de RNA da família Flaviviridae que é transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*<sup>1</sup>. Existem quatro vírus da dengue sorologicamente distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. A infecção com um sorotipo não confere imunidade a outros sorotipos<sup>2</sup>. A infecção por DENV pode ocorrer como uma doença endêmica ou como surtos epidêmicos<sup>3</sup>. É endêmica em muitos países tropicais e subtropicais, como o Brasil, o Caribe e países do Sudeste Asiático, e causa um enorme ônus econômico, especialmente para o setor da saúde<sup>3</sup>. Além disso, a rápida urbanização com superpopulação em países tropicais e subtropicais favorece a associação de epidemias de dengue e grandes mudanças no estilo de vida com o aparecimento de diabetes, hipertensão arterial e, conseqüentemente, de doenças renais crônicas (DRC)<sup>4,5</sup>.

Anualmente, aproximadamente 390 milhões de pessoas são infectadas com DENV, e 3,9 milhões vivem em países onde a doença é endêmica<sup>6,7</sup>. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), foram registrados 971.136 casos de dengue de Janeiro a Novembro de 2020, com uma taxa de incidência de 462,1 casos por 100 mil habitantes e 528 óbitos no país<sup>8</sup>.

A doença pode ser assintomática ou sintomática, e os sintomas comuns são febre, mialgia, artralgia, cefaleia, erupção cutânea e dor retro-orbital. Pode causar uma doença sistêmica e dinâmica que varia de forma leve a grave e pode levar ao óbito<sup>9</sup>. A dengue pode ser dividida em duas categorias principais: dengue indiferenciada (com ou sem sinais de alerta) e dengue grave. Esta classificação de dengue foi projetada para ajudar os profissionais de saúde e minimizar o risco de contrair dengue grave<sup>10</sup>.

Recentemente, houve um aumento nos transplantes renais no Brasil<sup>12</sup>. Os receptores de transplante renal (RTR) que vivem em áreas endêmicas têm maior risco de infecção por DENV, e este grupo vulnerável de pacientes imunossuprimidos pode desenvolver uma doença mais grave<sup>5</sup>. No entanto, estudos anteriores sugerem que a dengue é leve em RTR e que a doença não afeta a função do aloenxerto<sup>2,3</sup>. Embora tenham sido relatadas morbidade grave (falência do enxerto que necessita de diálise e nefrectomia do enxerto)<sup>3</sup> e mortalidade<sup>11</sup> acredita-se que a infecção grave por dengue seja devida a mecanismos imunomediados e

pode não ocorrer em receptores de transplante que tenham uma resposta imunológica silenciada<sup>2,3,7</sup>.

Infelizmente, há poucos estudos que abordam esta questão na literatura. O objetivo deste estudo foi delinear a apresentação clínica e o perfil laboratorial da infecção por DENV em RTR e o impacto da doença na função renal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo retrospectivo de RTR que foram diagnosticados com infecção por DENV.

### PACIENTES

Foram incluídos RTR adultos diagnosticados com infecção por DENV confirmada por exame laboratorial no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte de Abril a Setembro de 2019. Este hospital tem um programa abrangente de transplante renal onde os pacientes recebem cirurgia de transplante gratuita e medicamentos para toda a vida. Os pacientes são acompanhados regularmente e encaminhados para avaliação em caso de disfunção do enxerto ou doença grave. Foram excluídos os pacientes que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## MÉTODOS

Os dados foram coletados do banco de dados do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, onde são registrados os dados dos pacientes, e dos prontuários médicos dos pacientes. As variáveis coletadas foram: dados demográficos e clínicos (sexo, idade, tempo de internação, sinais e sintomas de dengue e estágio clínico), dados de transplante (tipo de doador, imunossupressão, indução) e dados laboratoriais (diagnóstico sorológico, testes bioquímicos renais, exames de sangue, teste de função renal). A fórmula CKD-EPI foi utilizada para o cálculo da taxa de filtração glomerular<sup>13</sup>.

Um caso de dengue foi definido de acordo com o Ministério da Saúde (2016)<sup>9</sup>, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC, na sigla em inglês) (2015) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) 2009 como: uma doença clínica compatível tanto com sorologia positiva (anticorpo IgM da dengue) e/ou com antígeno NS1 positivo, durante o período do estudo<sup>9,14-16</sup>.

Os pacientes com dengue foram classificados em Grupo A - dengue sem sinais de alerta, sem condições especiais, sem risco social e sem comorbidades;

Grupo B - dengue sem sinais de alerta, com condição especial, ou com risco social e comorbidade; Grupo C - dengue com sinais de alerta e sem sinais graves: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e vômito contínuo e persistente, acúmulo de fluidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia maior que 2 cm abaixo da margem costal, sangramento da mucosa, letargia e/ou irritabilidade, e aumento progressivo do hematócrito; Grupo D - dengue grave: extravasamento grave do plasma causando choque reconhecível por taquicardia, pulso fraco e rápido, enchimento capilar lento (>2 segundos), pressão arterial convergente (<20 mmHg), taquipneia, oligúria (<1,5 mL/kg/h), hipotensão e cianose (estágio final do choque), acúmulo de fluidos com insuficiência respiratória, sangramento grave e comprometimento grave dos órgãos<sup>10</sup>.

O protocolo de tratamento padrão para dengue foi seguido de acordo com o Ministério da Saúde (2016)<sup>9</sup>, CDC (2015)<sup>15</sup> e OMS (2009)<sup>16</sup>. A dengue clássica é caracterizada por febre de sete dias e pelo menos dois sinais e sintomas não específicos (cefaleia, mal-estar, dor retro-orbital, exantema, mialgia e artralgia). A dengue hemorrágica é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular levando a diátese hemorrágica ou coagulação intravascular disseminada, com pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: manifestações hemorrágicas, hemoconcentração devido a vazamento capilar, hipoproteinemia e derrame pleural ou ascite. A síndrome do choque da dengue foi considerada para todos os casos graves que não preenchiam os critérios de dengue hemorrágica e a classificação clássica de dengue, com um dos seguintes achados clínicos: várias alterações no sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, trombocitopenia igual ou inferior a 20000/mm<sup>3</sup>, sangramento digestivo, derrames pleurais, contagem global de leucócitos igual ou inferior a 1000/mm<sup>3</sup>, caso suspeito de dengue evoluindo para óbito.

O diagnóstico diferencial para Zika e Chikungunya foi feito por testes laboratoriais (sorologia IgM positiva e/ou NS-1 positivo). No entanto, apenas um terço dos pacientes foi testado. Os critérios do KDIGO foram utilizados para classificar a insuficiência renal aguda<sup>17</sup>.

Os medicamentos imunossupressores tomados pelos pacientes no momento da apresentação da dengue incluíam: ciclosporina (CSA), azatioprina

(AZA), tacrolimus (TAC) ou micofenolato de mofetil (MMF) em combinação com esteroides orais de baixa ou alta dosagem.

A leucopenia foi definida como contagem de leucócitos abaixo de 3500/mm<sup>3</sup> e a trombocitopenia foi definida como contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm<sup>3</sup>. A disfunção do enxerto foi definida como um aumento absoluto na creatinina sérica de  $\geq 0,5$ mg/dL.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram inseridos e analisados no JASP 0.14.1 (Universidade de Amsterdã). As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e porcentagens. Os dados categóricos e contínuos foram descritos como números absolutos e frequências relativas e como média e mediana com desvio padrão (DP) e intervalos interquartílicos (IQs), respectivamente. O teste t foi usado para comparar a creatinina antes, durante e após a internação. Foi definido como significativo um p bicaudal < 0,05.

#### ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão do Comitê de Ética Institucional (nº 3.806.077) e foi conduzido de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque de 1964. Foi obtido o consentimento informado de todos os pacientes.

#### RESULTADOS

Foram avaliados dezenove RTR diagnosticados com dengue. As características demográficas, de internação e de transplante são descritas na Tabela 1. A maioria dos pacientes foi admitida 3 dias após apresentar os sintomas iniciais e permaneceu hospitalizada por onze dias. Os principais sinais e sintomas foram mialgia, cefaleia/ dor retro-orbital e febre (Tabela 1). Os sintomas gastrointestinais também foram bastante comuns, manifestados principalmente por náuseas e vômitos, dor abdominal e diarreia (Tabela 1). Dois pacientes apresentaram sinais clínicos e ultrassonográficos consistentes com colecistite aguda sem cálculo, que melhorou com a resolução da infecção viral. Três pacientes sofreram derrame pleural e/ou pericárdico e um desenvolveu miocardite aguda com dor torácica e elevação transitória de marcadores de necrose miocárdica (Tabela 1).

De acordo com a classificação de risco<sup>9</sup>, a maioria dos pacientes foi classificada como grupo C. Dois pacientes necessitaram de cuidados intensivos: um devido a cetoacidose diabética e o outro devido a

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DE TRANSPLANTE E HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS COM DENGUE (N = 19)

Idade em anos (mediana: máx - min)	43 (17 - 70)
Sexo	
Feminino (n/%)	14/74
Masculino (n/%)	5/26
Tipo de doador (n/%)	
Vivo	8/42
Falecido	11/58
Indução (n/%)	
Sim	8/42
Não	11/58
Tempo desde o transplante (meses - média ± DP)	72 ± 57,5
ISS no momento da admissão para DENV (n/%)	
PRED / TAC / MFS	12/63
PRED / TAC / AZA	3/16
PRED / TAC / SRL	3/16
PRED / TAC / EVR	1/5
Redução de ISS (n/%)	
Sim	11/58
TAC	1/5
MFS	7/37
AZA	2/11
SRL	1/5
Não	8/42
Tempo de internação em dias (média ± DP)	11 ± 12
Motivo da hospitalização (n/%)	
Leucopenia	10/53
Desconhecido	9/4
Estágio clínico da dengue de acordo com o MS 2016 <sup>9</sup> (n/%)	
Grupo B	4/21
Grupo C	13/68
Grupo D	2/11

PRED: Prednisona, TAC: Tacrolimus, MFS: Micofenolato de sódio, SRL: Sirolimus, AZA: Azatioprina, TG: Timoglobulina, BSX: Basiliximabe, EVR: Everolimus, DP: Desvio padrão, MS 2016: Ministério da Saúde<sup>9</sup>

choque hemorrágico resultante de sangramento do trato digestivo. Nenhum dos pacientes veio a óbito ou sofreu perda do enxerto.

Todos os pacientes estavam sob um regime de imunossupressão tripla e a combinação de medicamentos mais comumente utilizada foi com prednisona, tacrolimus e micofenolato (Tabela 1).

A maioria dos pacientes não recebeu terapia de indução, e não houve diferenças entre a gravidade da doença e o uso de diferentes regimes de imunossupressão ou a intensidade das alterações laboratoriais (Tabela 1). A suspensão temporária ou redução da imunossupressão foi necessária em 58% dos pacientes, sendo a leucopenia a razão mais comum (Tabela 2).

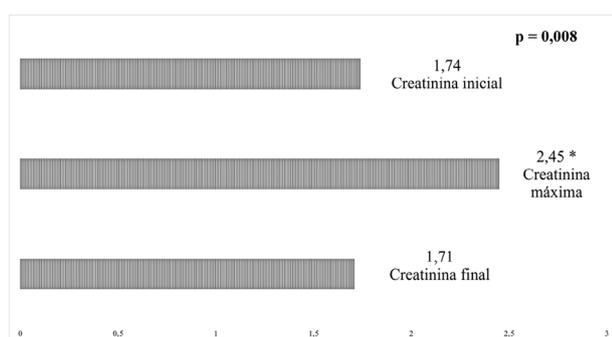
**TABELA 2** CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS E CLÍNICAS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS COM DENGUE (N = 19)

Contagem de leucócitos (média ± DP; por mm <sup>3</sup> )	3.341 ± 1574,8
Menor contagem de leucócitos	1.100
Maior contagem de leucócitos	6.000
Contagem de plaquetas (média ± DP; por mm <sup>3</sup> )	80.105 ± 59342,5
Menor contagem de plaquetas	16.000
Maior contagem de plaquetas	193.000
Contagem de hemoglobina (média ± DP; g/dL)	10,9 ± 3,25
Menor contagem de hemoglobina	4,8
Maior contagem de hemoglobina	16,0
Creatinina sérica basal (média ± DP; mg/dL)	1,74 ± 0,617
Creatinina mais baixa	0,87
Creatinina mais elevada	2,87
Aumento da creatinina sérica a partir do nível inicial (média ± DP; mg/dL)	2,45 ± 1,35
Creatinina mais baixa	0,98
Creatinina mais elevada	5,96
Creatinina final (média ± DP; mg/dL)	1,71 ± 0,75
Creatinina final mais baixa	0,94
Creatinina final mais elevada	3,80
Características clínicas (n/%)	
Mialgia	12/63
Cefaleia	9/47
Febre	8/42
Náuseas e vômitos	8/42
Dor abdominal	5/26
Diarreia	4/21
Hiporexia	4/21
Dor retro-orbital	3/16
Prostração	3/16
Tosse	3/16
Sangramento digestivo	2/10,5
Dor torácica	2/10,5
Dispneia	2/10,5
Colecistite acalculosa	2/10,5
Derrame pericárdico	2/10,5
Artralgia	1/5,2
Erupção cutânea	1/5,2
Hipotensão postural	1/5,2
Prurido	1/5,2
Miocardite	1/5,2
Hipertensão arterial	1/5,2
LRA	1/5,2
Coriza	1/5,2

LRA: Lesão renal aguda

A trombocitopenia foi a alteração laboratorial mais frequente, aparecendo em 79,0% dos pacientes, e 47,3% apresentaram contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>. A leucopenia também foi frequente e, em 21% deles, foi inferior a 2000/mm<sup>3</sup>. Dois pacientes apresentaram anemia grave e necessitaram de transfusão de sangue devido a hemorragia do trato digestivo (Tabela 2).

Cinquenta e oito por cento dos pacientes desenvolveram LRA, mas todos recuperaram a função renal (Figura 1). Durante a infecção por DENV, a creatinina média foi de 1,71 mg/dL e aumentou significativamente, atingindo níveis de até 2,45 mg/dL ( $p = 0,008$ ) e retornando aos níveis basais ao final da hospitalização (Cr 1,73 mg/dL;  $p = 0,80$ ).



**Figura 1.** Evolução dos valores de creatinina (mg/dL) durante e após a infecção por DENV nos pacientes transplantados renais (n = 19).

## DISCUSSÃO

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos, muito comum na América Latina, especialmente no Brasil, onde é endêmica e epidêmica. Dados do Ministério da Saúde (MS) mostram que foram notificados 1.544.987 casos da doença (735,2 casos/100 mil habitantes) em 2019. Os estados de Minas Gerais, São Paulo e Goiás respondem por 67,9% dos casos prováveis no país<sup>18</sup>.

O perfil clínico em indivíduos saudáveis varia de assintomáticos a sintomas não específicos, tais como cefaleia, artralgia, febre, fraqueza, mialgia, dor lombar, dor retro-orbital e mal-estar, a condições mais graves, como leucopenia, trombocitopenia, sangramento e disfunção de outros órgãos e sistemas<sup>2,3,5,7,14</sup>. Os RTR que vivem ou viajam para áreas endêmicas têm maior risco de adquirir a doença em seu espectro variado de manifestações<sup>19</sup>.

Os dados sobre a apresentação e o desfecho da infecção por DENV em RTR são limitados. A questão se esta infecção tem um curso mais benigno ou grave em receptores de transplante do que na população em geral permanece desconhecida. O uso de medicamentos imunossupressores (ISS) por RTR

pode resultar em uma resposta imune insuficiente à infecção por DENV com viremia mais prolongada, permitindo uma apresentação clínica mais grave da doença. No entanto, isto ainda não é uma evidência<sup>14</sup>.

No presente estudo, descrevemos 19 casos de dengue em RTR de um único centro localizado em uma área endêmica durante um período de 6 meses. A maioria dos pacientes eram mulheres que receberam um enxerto de doador falecido, de acordo com Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup>. Entretanto, Nasim et al. (2013)<sup>2</sup>, Costa et al. (2015)<sup>3</sup> e Weerakkody et al. (2017)<sup>7</sup> descobriram que a maioria de seus pacientes era do sexo masculino<sup>2,3,7</sup>. A idade média dos pacientes do estudo de Nasim et al. (2013)<sup>2</sup> foi de 28 anos, enquanto a idade média dos pacientes do nosso estudo foi de 43 anos, o que está próximo da idade média relatada em uma revisão sistemática por Weerakkody et al. (2017)<sup>7</sup> de  $38,9 \pm 13,8$  anos.

Como descrito por Nasim et al. (2013)<sup>2</sup>, os RTR com dengue tendem a ter uma duração mais longa da doença em comparação com a população em geral e, conseqüentemente, um período de internação prolongado. Os autores relataram um tempo médio de internação de  $13 \pm 12$  dias comparados a  $4 \pm 2,3$  dias na população em geral, que pode ser atribuído a comorbidades em receptores de transplante<sup>1,2</sup>. Em nosso estudo, o tempo médio de internação foi de 11 dias, semelhante ao relatado por Subbiah et al. (2018)<sup>15</sup> (9 dias). O principal motivo de internação no presente estudo foi leucopenia (Tabela 1), mas outros estudos mostraram trombocitopenia grave e sangramento como a causa principal<sup>2,5</sup>.

A maioria de nossos pacientes estava recebendo PRED, TAC e MFS para imunossupressão no momento da admissão hospitalar devido à dengue (Tabela 1), que foi semelhante ao que Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> reportaram. Nasim et al. (2013)<sup>2</sup> usaram ciclosporina (CSA), azatioprina (AZA) e PRED como ISS na maioria de seus pacientes.

A redução do ISS foi necessária em 11 de nossos pacientes, especialmente naqueles que usam drogas antiproliferativas, devido à citopenia. Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> descreveram a necessidade de redução ou suspensão temporária do ISS em seus 11 RTR com infecção por DENV, principalmente do medicamento MIF, também devido a citopenias. Segundo a classificação do Ministério da Saúde (2016)<sup>9</sup>, a maioria de nossos pacientes (68%) tinha dengue do Grupo C (Tabela 1).

Em relação às alterações laboratoriais, nossos pacientes apresentaram frequentemente leucopenia

e trombocitopenia, mas sem um aumento de hematócrito, como descrito na população em geral. Alguns pacientes já apresentavam policitemia antes da infecção viral, outros tinham anemia principalmente devido a sangramento. Como comentado por Nasim et al. (2013)<sup>2</sup>, RTR apresentando-se com trombocitopenia em áreas endêmicas, devem ser altamente suspeitos para dengue, mesmo que afebril. Eles encontraram trombocitopenia grave em 44% de seus pacientes<sup>2</sup> em comparação com 60% na população em geral, relatada por Riaz et al. (2009)<sup>20</sup>, enquanto não houve nenhum caso na série de Prasad et al. (2012)<sup>12</sup>. Parece que RTR apresentam trombocitopenia menos grave. Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> reportaram trombocitopenia na maioria de seus casos, com apenas 33,6% de trombocitopenia grave. O tempo médio de trombocitopenia foi de 9 dias, que é maior do que na população em geral. Este fato também foi observado por Nasim et al. (2013)<sup>2</sup> com duração média de trombocitopenia de  $11 \pm 9$  dias, em comparação com  $3,6 \pm 1,6$  dias na população em geral<sup>21</sup>. A trombocitopenia com contagem mínima de plaquetas variando de  $15.300/\text{mm}^3$  a  $99.000/\text{mm}^3$  foi descrita em 70% dos pacientes por Costa et al. (2015)<sup>3</sup>.

A trombocitopenia prolongada tem sido observada em receptores de transplante com dengue na população em geral<sup>20</sup>. Pacientes imunocomprometidos podem apresentar uma eliminação viral lenta causando a destruição contínua das plaquetas<sup>22</sup>. Estudos sugeriram que o TAC pode causar trombocitopenia prolongada. No entanto, o papel dos imunossupressores na trombocitopenia em receptores de transplante com dengue precisa de mais estudos<sup>2,14,19</sup>.

Como mencionado anteriormente, a leucopenia ocorreu com frequência em nossos pacientes (Tabela 2), semelhante ao descrito por Subbiah et al. (2018)<sup>15</sup> e Wiwanitkit (2010)<sup>23</sup>. Isto se deve ao efeito cumulativo do tratamento com ISS e da infecção viral. Thomas et al. (2019)<sup>5</sup> mostraram que a contagem de leucócitos foi mais baixa em RTR comparada aos pacientes com DRC e ao grupo controle, provavelmente devido à supressão da medula óssea por MMF e AZA utilizados para ISS. Esta também pode ser outra razão pela qual leva mais tempo para que a contagem de plaquetas seja normalizada em RTR.

No presente estudo, os pacientes desenvolveram sintomas e sinais mais comuns, frequentemente descritos na população em geral, com ênfase no gastrointestinal (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, hiporexia) e na manifestação respiratória

(tosse, dor torácica, dispneia). Deve-se notar que a febre não foi tão prevalente como na população em geral, afetando menos da metade da amostra (Tabela 2). A dengue em RTR foi descrita por Renaud et al. (2007)<sup>22</sup> (6 pacientes em Cingapura) e Azevedo et al. (2007)<sup>24</sup> (27 pacientes no Brasil) como uma doença com um bom curso. Entretanto, Wiwanitkit (2010)<sup>23</sup> do Irã e Prasad et al. (2012)<sup>12</sup> da Índia descreveram um curso mais grave da doença. Subbiah et al. (2018)<sup>15</sup>, Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> e Costa et al. (2015)<sup>3</sup> relataram que a febre estava presente em sua maioria absoluta nos receptores de aloenxertos com dengue<sup>3,14,19</sup>. A dengue afebril foi atribuída à ingestão regular de esteroides neste grupo de pacientes<sup>25</sup>. Além disso, a ausência de sintomas clássicos de infecção por DENV, como febre em pacientes idosos, deve-se ao declínio das funções imunológicas, relacionado com a idade, e à fraca resposta das citocinas<sup>26,27</sup>. Nasim et al. (2013)<sup>2</sup> relataram que 20% de seus pacientes não tiveram febre e a duração da febre naqueles pacientes que a apresentaram foi a mesma que a da dengue na população em geral. Este fato foi observado principalmente em pacientes que utilizam doses maiores de ISS. Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> descobriram que pacientes em uso de esteroides de alta dosagem apresentavam significativamente menos febre. Segundo Teixeira et al. (2002)<sup>28</sup>, pacientes transplantados podem não apresentar uma resposta febril por causa da terapia com ISS, especialmente se estiverem tomando esteroides.

A artralgia é comumente vista em pacientes com dengue, mas não foi observada em nosso estudo (Tabela 2). Subbiah et al. (2018)<sup>15</sup> e Prasad et al. (2012)<sup>12</sup> na Índia, e Azevedo et al. (2007)<sup>24</sup> no Brasil também não observaram artralgia em seus pacientes<sup>11,14,24</sup>. Isto provavelmente se deve ao uso de esteroides entre os receptores de transplante.

Em 2007, Gulati e Maheshwari<sup>29</sup> relataram sintomas atípicos da dengue afetando os sistemas nervoso, gastrointestinal, cardíaco e renal. Dois de nossos RTR desenvolveram colecistite atípica, caracterizada por dor no hipocôndrio direito, febre, sinal de Murphy positivo, enzimas hepáticas alteradas e espessamento da parede da vesícula biliar sem cálculos. Esta não é uma condição clínica comum na dengue e a fisiopatologia ainda não é bem conhecida. O jejum prolongado, espasmo da papila duodenal, endotoxemia, microangiopatia e lesão de isquemia-reperfusão têm sido sugeridos como possíveis causas de colestase e aumento da viscosidade da secreção

biliar<sup>29</sup>. Na febre hemorrágica da dengue, a entrada viral direta, o aumento da permeabilidade vascular causando vazamento, e o derrame seroso do conteúdo proteico podem causar espessamento da parede da vesícula biliar<sup>29,30</sup>. Da mesma forma, o envolvimento cardíaco é raro na dengue clássica e pode se manifestar como miocardite e pericardite, e insuficiência cardíaca, incluindo alterações eletrocardiográficas<sup>31</sup>. Em nosso estudo, um paciente foi admitido na Unidade de Tratamento Coronariano sob suspeita de infarto agudo do miocárdio, mas a miocardite viral foi observada posteriormente. Miranda et al descreveram uma série de 81 pacientes diagnosticados com dengue na população em geral. Os autores encontraram 12 casos positivos para pelo menos um marcador cardíaco e 8 pacientes tinham um sintoma sugestivo de envolvimento cardíaco (insuficiência cardíaca aguda, dor torácica e hipotensão grave)<sup>32</sup>.

Em 2011, a OMS anunciou o termo “síndrome da dengue expandida” (SDE) para se referir a casos que não se enquadram nem na febre hemorrágica da dengue nem na síndrome do choque da dengue, e que têm manifestações incomuns em outros órgãos, como os sistemas cardiovascular, nervoso, renal, intestinal e hematológico<sup>33</sup>. Atualmente, relatos de manifestações subdocumentadas e raras com grave envolvimento de órgãos estão se acumulando. A categoria de SDE ajuda a estabelecer o diagnóstico e o tratamento imediato da dengue com manifestações incomuns.

Estudos anteriores sugeriram que a dengue teve um impacto leve em RTR, com boa recuperação, baixo risco de óbito e impacto mínimo na função de enxerto<sup>2,23,24</sup>. Outras publicações sobre RTR com infecção por DENV relatam sintomas e sinais semelhantes aos da população em geral, mas com maior ocorrência de manifestações de alerta<sup>34</sup>. De acordo com Renaud et al. (2007)<sup>22</sup> e Azevedo et al. (2007)<sup>24</sup>, pacientes de transplante renal tratados com múltiplos ISS devem ter menor probabilidade de desenvolver a forma grave de infecção por DENV<sup>22,24</sup>. Acredita-se que este último ocorra após infecção secundária devido ao fenômeno conhecido como resposta de realce dependente de anticorpos (ADE, do inglês *antibody dependent enhancement*)<sup>33,34</sup>. Pode-se argumentar que eles são menos suscetíveis porque a resposta imune humoral é suprimida em RTR.

O grupo Subbiah et al. (2018)<sup>15</sup> relatou dois pacientes com infecção por DENV no período pós-transplante que tiveram recuperação espontânea sem quaisquer complicações. No entanto,

Costa et al. (2015)<sup>3</sup> e Prasad et al. (2012)<sup>12</sup> mostraram que a infecção por DENV no período pós-transplante foi mais grave em seus pacientes, embora nenhum tenha vindo ao óbito<sup>3,11</sup>. Em concordância com os dois últimos autores, Wiwanitkit (2010)<sup>23</sup> comentaram que um número considerável de casos graves é relatado em RTR.

Weerakkody et al. (2017)<sup>7</sup> compararam um total de 168 RTR com a população em geral, e concluíram que RTR apresentavam significativamente menos manifestações clínicas comuns de dengue, tais como febre, mialgia e artralgia. Os autores concluíram que os achados físicos e laboratoriais nesses pacientes não diferem dos encontrados na população em geral e que eles tiveram significativamente mais complicações clínicas e óbito.

De acordo com Nasim et al. (2013)<sup>2</sup>, a mortalidade em seus pacientes ocorreu principalmente naqueles que apresentaram sepse concomitante e, portanto, não pode ser atribuída apenas à infecção por DENV. Os autores sugeriram que a infecção por DENV deve ser considerada uma coinfeção que pode ter contribuído para a mortalidade em geral no estudo<sup>2</sup>. Eles descreveram uma doença leve com boa recuperação na maioria dos pacientes. Apenas um quarto daqueles que desenvolveram a forma grave da doença tiveram infecção primária por DENV e três quartos tiveram infecção secundária, indicando que o ISS em RTR não confere proteção contra o realce mediado por anticorpos observado na infecção secundária<sup>2</sup>. Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> do Brasil descreveram 11 receptores de aloenxerto renal com infecção por DENV e confirmaram a natureza benigna da doença em RTR, sem mortalidade. Embora 81% dos pacientes apresentassem trombocitopenia, apenas 33% tinham trombocitopenia grave e a infecção tendia a seguir o curso normal da doença.

Em nosso estudo, 58% dos pacientes desenvolveram LRA, mas 100% deles recuperaram completamente a função renal (Figura 1). Uma revisão sistemática da literatura sobre infecção por DENV em RTR mostrou disfunção do enxerto em quase 60%<sup>7</sup>, em concordância com nosso estudo. Os autores também encontraram um aumento médio de 61,7% na creatinina durante o curso da doença. A mortalidade foi de 8,9%, o que foi superior à da população normal (0,062%), mas a maioria se recuperou<sup>7</sup>. Nasim et al. (2013)<sup>2</sup> relataram que mais da metade de seus pacientes tiveram disfunção do enxerto, mas a maioria retornou aos níveis de função renal

pré-DENV em duas semanas. Aqueles cuja função do enxerto já estava significativamente comprometida antes da dengue eram mais propensos a ter disfunção persistente do enxerto. Eles concluíram que a infecção por DENV por si só não causa disfunção significativa do enxerto na ausência de outros fatores em RTR<sup>2</sup>.

Todos os pacientes do estudo de Subbiah et al. (2018)<sup>15</sup> recuperaram a função renal normal até o momento da recuperação da infecção por DENV. Os autores sugeriram que a disfunção renal é mais provável devido à doença febril, desidratação associada e outros fatores relacionados à infecção do que a um efeito citopático viral direto<sup>14</sup>. Da mesma forma, 80% dos pacientes do estudo de Costa et al. (2015)<sup>3</sup> no Brasil apresentaram ligeiro agravamento durante a infecção por DENV, mas retornaram aos níveis de creatinina basal após a recuperação da infecção. Três pacientes precisaram de TRS, dois tiveram perda do enxerto e um precisou de diálise por três semanas e teve recuperação total da função do enxerto<sup>3</sup>. Azevedo et al. (2007)<sup>24</sup> também mostraram uma disfunção transitória do enxerto renal durante a infecção por DENV. Fernandes et al. (2017)<sup>19</sup> encontraram um aumento da creatinina média de 1,35 para 2,5 mg/dL no período infeccioso do DENV, que são valores muito próximos aos encontrados em nosso estudo (Figura 1). Os autores informaram que os enxertos não foram danificados a médio ou longo prazo e que a recuperação de todos os pacientes foi satisfatória com creatinina média de 1,1 mg/dL no período pós-infeccioso<sup>19</sup>. Provavelmente, este comportamento não foi devido à ação direta do vírus no parênquima renal, mas devido a fatores associados à desidratação/hipovolemia causada por vazamento capilar, vômitos ou sangramento<sup>35</sup>. Observamos um comportamento semelhante da função renal em nossos pacientes durante o período de internação, com aumento significativo e transitório da creatinina sérica e retorno aos níveis basais. Nenhum paciente evoluiu para óbito ou perda do enxerto.

Este estudo teve algumas limitações e potenciais vieses. Esta foi uma série de casos retrospectivos com dados coletados de registros médicos. Não foi possível avaliar o impacto sobre a morbidade e mortalidade da doença nesses pacientes devido à falta de pesquisas sorológicas e triagens sorológicas de rotina em pacientes assintomáticos. O ponto forte de nosso estudo reside no fato de que a maioria de nossos pacientes vive em regiões endêmicas de DENV, permitindo o registro de sua evolução clínica

real. Embora este tenha sido um estudo retrospectivo, nossa série de casos se destaca dada a gravidade dos casos. A maioria dos pacientes foi classificada como grupo C e necessitou de internação devido aos sinais de alerta<sup>8,9</sup>. Poucos estudos haviam descrito um número tão grande de casos em um período de tempo tão curto, um total de dezenove casos em apenas seis meses. Além disso, relatamos dois casos com colecistite aguda acalculosa e miocardite (Tabela 2).

## CONCLUSÕES

A dengue é uma infecção viral humana transmitida por mosquitos muito importante mundialmente, que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de RTR com febre. De acordo com nossos resultados, a dengue em RTR parece ter um curso semelhante ao da população em geral, embora não tivéssemos um grupo controle. Algumas conclusões não foram possíveis a partir destes dados, dada a falta de um grupo comparável e a falta de comparação para o ISS e os fatores de tipo de doador. Portanto, concluímos que a imunossupressão, a doença renal preexistente ou o tipo de doador não definiram o desfecho na maioria dos pacientes.

Acreditamos que deve ser dada atenção especial aos pacientes cujos sinais e sintomas diferem dos da febre DENV clássica, pois eles podem desenvolver comprometimento orgânico grave, resultando em disfunção aguda do enxerto. Os principais sinais e sintomas clínicos em nossos pacientes foram mialgia, cefaleia, febre, náuseas e vômitos, dor abdominal, diarreia e hiporexia. Em comparação com a população em geral, a frequência de sinais e sintomas foi bastante semelhante, com exceção de artralgia e dor retro-orbital, que foram menos comuns. Os achados laboratoriais foram leucopenia, trombocitopenia e anemia, que são comumente associados à infecção por DENV. Nenhum paciente foi vítima de óbito ou perda do enxerto, com melhora da função renal no final da internação.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os pacientes por sua participação em nosso estudo e a nossos colegas por seu valioso apoio clínico aos pacientes.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CR, SADT, SMCM, PAMS e MGMGP foram responsáveis pela ideia de pesquisa e desenho do estudo. CR, SADT, SMCM foram responsáveis pela

aquisição de dados. CR, PAMS, SMCM e MGMGP foram responsáveis pela supervisão ou mentoria.

## CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesse entre os investigadores e os pacientes, que autorizaram, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

## REFERÊNCIAS

- Humayoun MA, Waseem T, Jawa AA, Hashmi MS, Akram J. Multiple dengue serotypes and high frequency of dengue hemorrhagic fever at two tertiary care hospitals in Lahore during the 2008 dengue virus outbreak in Punjab, Pakistan. *Int J Infect Dis.* 2010 Sep;14(Suppl 3):e54-e59.
- Nasim A, Anis S, Baqi S, Akhtar SF, Baig-Ansari N. Clinical presentation and outcome of dengue in live-related renal transplant recipients in Karachi, Pakistan. *Transpl Infect Dis.* 2013 Oct;15(5):516-25.
- Costa SD, Silva Junior GB, Jacinto CN, Martiniano LVM, Amaral YS, Paes FJVN, et al. Dengue fever among renal transplant recipients: a series of 10 cases in a tropical country. *Am Trop Med Hyg.* 2015;93(2):394-36.
- Hales S, Wet ND, Mairiondals J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet.* 2002;360(9336):830-4.
- Thomas ETA, George J, Sruthi D, Vineetha NS, Gracious N. Clinical course of dengue fever and its impact on renal function in renal transplant recipients and patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2019 May;24(5):564-8.
- World Health Organization (WHO). Special Programme for Research, Training in Tropical Diseases. Department of Control of Neglected Tropical Diseases - Epidemic & Pandemic Alert. Dengue: comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Geneva: WHO; 2018.
- Weerakkody RM, Patrick JA, Sheriff MHR. Dengue fever in renal transplant patients: a systematic review of literature. *BMC Nephrol.* 2017 Jan;18:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0428-y>
- Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde lança campanha de combate ao Aedes aegypti [Internet]. Brasília (DF): Agência Brasil; 2016; [acesso em 2021 Mar 05]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-11/ministerio-da-saude-lanca-campanha-de-combate-ao-aedes-aegypti>
- Ministério da Saúde (BR). Dengue diagnóstico e manejo clínico adulto e criança [Internet]. 5ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016; [acesso em 2021 Mar 05]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>
- World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2009; [acesso em 2021 Mar 05]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143157/>
- Tan FL, Loh DL, Prabhakaran K, Tambyah PA, Yap HK. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Feb;20(2):447-8.
- Prasad N, Bhadauria D, Sharma RK, Gupta A, Kaul A, Srivastava A. Dengue virus infection in renal allograft recipients: a case series during 2010 outbreak. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):163-8.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em casa estado. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) [Internet]. 2019; [citado 2021 Mar 05]; XXI(4):9. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May;150(9):604-12.
- Subbiah A, Bagchi S, Bhowmik D, Mahajan S, Yadav RK, Chhabra Y, et al. Dengue fever in renal allograft recipients: Clinical course and outcome. *Transpl Infect Dis.* 2018 Mar;20(3):e12875. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12875>
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue virus infections 2015 case definition [Internet]. Atlanta: CDC; 2015; [acesso em 2021 Mar 5]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/dengue-virus-infections/case-definition/2015/>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-150. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020; [acesso em 2021 Abr 13]. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-05-2020.pdf>
- Fernandes PFBCB, Siqueira RA, Girão ES, Siqueira RA, Mota MU, Marques LCBF, et al. Dengue in renal transplant recipients: Clinical course and impact on renal function. *World J Transplant.* 2017 Feb;7(1):57-63.
- Riaz MM, Mumtaz K, Khan MS, Patel J, Tariq M, Hilal H, et al. Outbreak of dengue fever in Karachi 2006: a clinical perspective. *J Pak Med Assoc.* 2009 Jun;59(6):339-44.
- Tai DY, Chee YC, Chan KW. The natural history of dengue illness based on a study of hospitalized patients in Singapore. *Singapore Med J.* 1999 Apr;40(4):238-42.
- Renaud CJ, Manjit K, Pary S. Dengue has a benign presentation in renal transplant patients: a case series. *Nephrology (Carlton).* 2007 Jun;12(3):305-7.
- Wiwantitkit V. Dengue infection in kidney transplant patients: an appraisal on clinical manifestation. *Iran J Kidney Dis.* 2010 Apr;4(2):168.
- Azevedo LS, Carvalho DBM, Matuck T, Alvarenga MF, Morgado L, Magalhães I, et al. Dengue in renal transplant patients: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2007 Sep;84(6):792-4.
- Tangnaratchakit K, Tirapanich W, Tapaneya-Olarn W, Sumethkul V, Sirachainan N, Watcharananan S, et al. Severe nonfebrile dengue infection in an adolescent after postoperative kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2012 Jan;44(1):303-6.
- Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov;41(Suppl 7):S504-S12.
- Low JGH, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, et al. The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 May;5(5):e1191.
- Teixeira MG, Barreto ML, Costa MC, Ferreira LD, Vasconcelos PF, Cairncross S. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop Med Int Health.* 2002;7(9):757-62.
- Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health.* 2007 Sep;12(9):1087-95.
- Osorio J, Carvajal C, Sussman O, Buitrago R, Franco-Paredes C. Acute liver failure due to dengue virus infection. *Int J Infect Dis.* 2008 Jul;12(4):444-5.
- Ramanathan K, Teo L, Raymond WCC, MacLaren G. Dengue myopericarditis mimicking acute myocardial infarction. *Circulation.* 2015;131(23):e519-22.
- Miranda CH, Borges MC, Matsuno AK, Vilar FC, Gali LG, Volpe GJ, et al. Evaluation of cardiac involvement during dengue viral infection. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep;57(6):812-9.
- Umakanth M, Suganthan N. Unusual manifestations of dengue fever: a review on expanded dengue syndrome. *Cureus.* 2020 Sep;12(9):e10678.
- Pinsai S, Kiertiburanakul S, Watcharananan SP, Kantachuvessiri S, Boongird S, Bruminhent J. Epidemiology and outcomes of dengue in kidney transplant recipients: a 20-year retrospective analysis and comparative literature review. *Clin Transplant.* 2019 Jan;33(1):e13458.
- Farrar J, Focks D, Gubler D, Barrera R, Guzman MG, Simmons C, et al. Towards a global dengue research agenda. *Trop Med Int Health.* 2007 Jun;12(6):695-9.