



---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**SILVANA DAHER COSTA**

**INCIDÊNCIA DE DOENÇAS TROPICAIS E LESÃO RENAL  
AGUDA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE  
RENAL**

**Fortaleza**

**2015**

# **INCIDÊNCIA DE DOENÇAS TROPICAIS E LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher

**Fortaleza**

**2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

C875i Costa, Silvana Daher.  
Incidência de doenças tropicais e lesão renal aguda em pacientes submetidos a transplante renal/ Silvana Daher Costa. – 2015.  
110 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2015.  
Área de concentração: Medicina.  
Orientação: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.

1. Transplante de Rim. 2. Doenças Negligenciadas. 3. Lesão Renal Aguda. 4. Escores de Disfunção Orgânica. I. Título.

CDD 617.461

---



## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me guiar, proteger e ensinar.

A meu pai (in memorian), minha mãe e Mário Henrique (in memorian), pelo amor, carinho e confiança a mim oferecidos.

À professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, pela sua orientação nesse projeto, sempre disposta e entusiasmada com a pesquisa clínica. Por sua amizade, carinho.

À professora Rosa Maria Salani Mota, do Departamento de Estatística e Matemática Aplicada da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda deveras fundamental na análise dos dados desta pesquisa.

Aos acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Camilla Neves Jacinto, Yago Sucupira Amaral e Lorena Vasconcelos Mesquita Martiniano pela dedicação na coleta de dados.

Ao amigo Carlos Clayton Torres Aguiar, por sua amizade, incentivo e ajuda em vários momentos na elaboração dessa dissertação.

À professora doutora Flávia Almeida Santos (Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas), e às secretárias do Mestrado em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda, carinho e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de Mestrado.

Ao Dr. Ronaldo de Matos Esmeraldo, chefe do serviço de transplante renal do Hospital Geral de Fortaleza e ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP), que autorizaram a realização de nosso projeto.

## RESUMO

COSTA, S.D. **Incidência de doenças tropicais e lesão renal aguda em pacientes submetidos a transplante renal**. Fortaleza, 2015. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará.

**Introdução.** O sucesso dos transplantes de órgãos (Tx) e as novas drogas imunossupressoras (DI), fazem do transplante a 1ª opção terapêutica em muitas doenças. As novas DI, diminuíram as rejeições, mas aumentaram a incidência de infecções. O objetivo desse estudo foi avaliar a incidência de doenças tropicais negligenciadas (DTNs) e de lesão renal aguda (LRA) em pacientes submetidos a Tx renal. **Métodos.** Foi realizado estudo de coorte histórico de DTNs em pacientes submetidos a transplante renal entre janeiro 1994 a novembro 2014, no Hospital Geral de Fortaleza. Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de pelo menos uma das seguintes DTNs: tuberculose (TB), dengue, leishmaniose visceral (LV), hanseníase ou estrogiloidíase disseminada. Foram avaliadas a função renal antes, durante e após as DTNs e realizada a classificação segundo os escores RIFLE, AKIN e KDIGO, analisando a ocorrência de lesão renal aguda e sua evolução. **Resultados.** No período de janeiro de 1994 a novembro de 2014 foram realizados 1.777 transplantes renais, sendo 173 excluídos, sendo avaliados 1.604 prontuários. Observou-se 34 casos de TB, 11 de dengue, 6 de LV, 2 de hanseníase e 1 estrogiloidíase disseminada. Profilaxia para TB foi realizada nos pacientes com história prévia de TB ou PPD  $\geq$  5mm, exceto em 4 pacientes. Na TB e LV constatou-se alterações significativas ( $p < 0,05$ ) nas médias da creatinina (Cr) e taxa de filtração glomerular (TFG), quando comparadas as médias antes e durante infecção, durante e após a infecção. Na dengue não foram observadas alterações significativas. **Conclusões.** Pacientes de alto risco para TB não submetidos a profilaxia, apresentam maior incidência de TB pós Tx renal. LRA é frequente em pacientes transplantados acometidos por DTNs.

**Palavras chaves:** Transplante renal, doença tropical, lesão renal aguda, AKIN, KDIGO.

## ABSTRACT

COSTA, S.D. **Incidência de doenças tropicais e lesão renal aguda em pacientes submetidos a transplante renal**. Fortaleza, 2015. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará.

**Introduction.** The success of organ transplants (Tx) and new immunosuppressive drugs (ID), make the transplant the 1st therapeutic option in many diseases. The new ID decreased rejections, but increased the incidence of infections. The aim of this study was assess the impact of neglected tropical diseases (NTDs) and acute kidney injury (AKI) in patients undergoing renal transplant. **Methods.** A retrospective study, a cohort of NTDs in patients undergoing kidney transplantation between January 1994 to November 2014, at General Hospital of Fortaleza. Patients with clinical and laboratory diagnosis of at least one of the following NTDs: tuberculosis (TB), dengue, visceral Leishmaniose (LV), leprosy or disseminated strongyloidiasis were included. Renal function was assessed before, during and after NTDs and was made the classification according to RIFLE, AKIN and KDIGO scores, analyzing the occurrence of AKI and its evolution. **Results.** From January 1994 to November 2014, it was performed 1,777 kidney transplants. 173 were excluded and 1,604 were analyzed. Were observed 34 cases of TB, 11 Dengue, 6 LV, 2 leprosy and 1 disseminated strongyloidiasis. Prophylaxis for TB was performed in patients with previous history of TB or PPD  $\geq$  5mm, except in 4 patients. In TB and LV it was found significant changes ( $p < 0.05$ ) in the means of Cr and TGF compared the averages before and during infection, during and after infection. In dengue, no significant changes were observed. **Conclusions.** High-risk patients for TB not undergoing prophylaxis, have a higher incidence of post renal TB. AKI is common in transplant patients affected by NTDs. **Key words:** Kidney transplantation, tropical disease, acute kidney injury, AKIN, KDIGO.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adenosina desaminase
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Aza	Azatioprina
BAAR	Bacilo ácido álcool resistente
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CMV	Citomegalovírus
Cr	Creatinina
Cya	Ciclosporina
DF	Doador falecido
Dfz	Deflazacort
Dp	Desvio padrão
DI	Drogas imunossupressoras
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
DVNR	Doador vivo não relacionado
EBV	Epstein-Barr vírus
GNMP	Glomerulonefrite membranoproliferativa
Hb	Hemoglobina
Htc	Hematócrito
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HLA	Antígeno de leucocitário humano
HSV	Herpes simplex vírus
Indet	Indeterminado
Inf	Infecção
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
LRA	Lesão renal aguda
LV	Leishmaniose visceral
Máx	Máxima durante a infecção



MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
MFY	Micofenolato sódico
Min	Mínima durante a infecção
MMF	Micofenolato mofetil
MS	Ministério da Saúde
NIA	Nefrite intersticial aguda
NTA	Necrose tubular aguda
OKT3	Muromonase-Cd3
Pacte	Paciente
Pred	Prednisona
PPD	purified protein derivative
RCA	Rejeição celular aguda
RIE	Rifampicina + isoniazida + etambutol
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease</i>
RIP	Rifampicina + isoniazida + pirazinamida
RIPE	Rifampicina+isoniazida + pirazinamida + etambutol
SNC	Sistema nervoso central
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SRL	Sirolimo
Tac	Tacrolimo
TB	Tuberculose
TC	Tomografia
TCH	Transplante de células hematopoiéticas
TFG	Taxa de filtração glomerular
Timo	Timoglobulina
TOS	Transplantes de órgãos sólidos
Tx	Transplante
UTI	Unidade de terapia intensiva
VU	Volume urinário
VZV	Vírus da varicela zoster

## LISTA DE FIGURAS

1. Casos de doenças tropicais negligenciadas após transplante renal.....50
2. Casos de tuberculose após o transplante renal.....51
3. Evolução dos níveis de creatinina (Cr) em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal.....71
4. Evolução dos níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal.....71
5. Evolução dos níveis de creatinina (Cr) em 11 pacientes com dengue pós transplante renal.....74
6. Evolução dos níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) em 11 pacientes com dengue pós transplante renal.....75
7. Evolução dos níveis de creatinina (Cr) em 15 episódios de leishmaniose visceral pós transplante renal.....78
8. Evolução dos níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) em 15 episódios de leishmaniose visceral pós transplante renal.....79
9. Distribuição dos pacientes com tuberculose pós transplante renal, de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO..... 81
10. Distribuição dos pacientes com dengue pós transplante renal, de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO.....82
11. Distribuição dos pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal, de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO.....83

## LISTA DE TABELAS

1. Classificação RIFLE para lesão renal aguda .....	31
2. Classificação AKIN para lesão renal aguda.....	33
3. Classificação KDIGO para lesão renal aguda.....	34
4. Características gerais de 1.604 pacientes submetidos a transplante renal, no período de janeiro de 1994 a novembro de 2014.....	50
5. Características gerais de 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal .....	53
6. Localização da tuberculose ao diagnóstico em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal.....	54
7. Características gerais de 11 pacientes com dengue pós transplante renal .....	56
8. Características gerais dos 6 pacientes com quadro de leishmaniose visceral pós transplante renal .....	58
9. Sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal.....	60
10. Sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico em 11 pacientes com dengue pós transplante renal.....	61
11. Sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico em 6 pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal.....	61
12. Comparação dos valores hematimétricos, antes e durante o quadro de tuberculose pós transplante renal.....	63
13. Comparação dos valores de ALT e AST no diagnóstico e o valor máximo durante o quadro de tuberculose pós transplante renal.....	63

<b>14.</b> Alterações laboratoriais em 11 pacientes com dengue pós transplante renal.....	64
<b>15.</b> Valores hematimétricos antes e durante a infecção por leishmaniose visceral pós transplante renal.....	65
<b>16.</b> Comparação dos valores hematimétricos antes e durante leishmaniose visceral pós transplante renal.....	66
<b>17.</b> Avaliação da função renal dos 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal.....	69
<b>18.</b> Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da creatinina antes, no diagnóstico, máxima e no 3º mês após a tuberculose pós transplante renal.....	70
<b>19.</b> Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da taxa de filtração glomerular antes, mínima e no 3º mês após a tuberculose pós transplante renal.....	70
<b>20.</b> Avaliação da função renal dos 11 pacientes com dengue pós transplante renal.....	72
<b>21.</b> Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da creatinina antes, máxima e no 3º mês após a dengue pós transplante renal.....	73
<b>22.</b> Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da taxa de filtração glomerular antes, mínima e no 3º mês após a dengue pós transplante renal .....	74
<b>23.</b> Avaliação da função renal dos 6 pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal.....	76

- 24.**Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da creatinina antes, no diagnóstico, máxima e no 3º mês após a leishmaniose visceral pós transplante renal.....77
- 25.**Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da taxa de filtração glomerular antes, mínima e no 3º mês após a leishmaniose visceral pós transplante renal.....78
- 26.**Diagnóstico e tratamento de 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal..... 85
- 27.**Diagnóstico e tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal renal.....86

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Doenças tropicais negligenciadas.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Conceito.....</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Doenças tropicais negligenciadas e transplante renal.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Etiologia.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Fatores de risco.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Transmissão.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>Lesão renal aguda.....</b>	<b>30</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Conceito.....</b>	<b>30</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Classificação RIFLE.....</b>	<b>31</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Classificação AKIN.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3.4</b>	<b>Classificação KDIGO.....</b>	<b>33</b>
<b>2.3.5</b>	<b>Lesão renal aguda nas doenças tropicais negligenciadas.....</b>	<b>34</b>
<b>2.3.5.1</b>	<b>Lesão renal aguda na dengue.....</b>	<b>34</b>
<b>2.3.5.2</b>	<b>Lesão renal aguda na febre amarela.....</b>	<b>35</b>
<b>2.3.5.3</b>	<b>Lesão renal aguda na hanseníase.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3.5.4</b>	<b>Lesão renal aguda na leptospirose.....</b>	<b>37</b>
<b>2.3.5.5</b>	<b>Lesão renal aguda na leishmaniose visceral .....</b>	<b>38</b>
<b>2.3.5.6</b>	<b>Lesão renal aguda na malária.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3.5.7</b>	<b>Lesão renal aguda na tuberculose.....</b>	<b>40</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos principais.....</b>	<b>43</b>

3.2	Objetivos secundários.....	43
4	METODOLOGIA.....	44
4.1	Tipo de estudo.....	44
4.2	Local do estudo.....	44
4.3	Definição da população do estudo.....	44
4.3.1	Critérios de inclusão.....	44
4.3.2	Critérios de exclusão.....	45
4.3.3	Aspectos éticos.....	45
4.4	Métodos.....	45
4.5	Análise estatística.....	47
5	RESULTADOS.....	49
5.1	Características epidemiológicas da população estudada.....	49
5.2	Manifestações clínicas.....	59
5.3	Exames laboratoriais.....	62
5.4	Evolução da função renal.....	67
5.5	Distribuição dos pacientes de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO.....	80
5.6	Métodos complementares de diagnóstico e tratamento.....	84
6	DISCUSSÃO.....	87
7	CONCLUSÕES.....	98
8	REFERÊNCIAS .....	99
9	ANEXO 1.....	114

# **INTRODUÇÃO**

---

## **1 INTRODUÇÃO**

O crescente sucesso dos transplantes de órgãos sólidos (TOS) e das células hematopoiéticas (TCH) e as novas drogas imunossupressoras fazem do transplante a primeira opção terapêutica para muitas doenças que afetam a população mundial (MACHADO et al, 2009).

O desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais potentes, diminuíram a frequência das rejeições, mas tornaram os receptores de transplantes mais suscetíveis a infecções (BATISTA *et al.*, 2011).

Os países em desenvolvimento que investiram no crescimento de seus programas de transplante passaram a vivenciar o impacto das doenças tropicais negligenciadas (DTNs) nestes pacientes (MACHADO et al, 2009).

As doenças podem ser divididas em três grandes grupos: globais, negligenciadas e mais negligenciadas. As doenças globais são aquelas que estão presentes em países ricos e pobres, como as doenças cardiovasculares, doenças relacionadas ao tabagismo, hepatite B, diabetes mellitus. Para esse grupo de doenças existem grandes incentivos em pesquisa e desenvolvimento de prevenção e tratamento. As doenças negligenciadas, como a AIDS e a tuberculose, também estão presentes em países ricos e pobres, porém predominam nos países pobres e os investimentos em pesquisa para o desenvolvimento de vacinas e de tratamentos são menores. As doenças mais negligenciadas ocorrem quase que exclusivamente em países pobres e praticamente não existem incentivos para desenvolvimento de vacinas, prevenção ou tratamentos. Doença de Chagas, leishmanioses, hanseníase,



esquistossomose, dengue, malária, febre amarela são exemplos de doenças mais negligenciadas (YAMEY, 2002).

As doenças tropicais negligenciadas são um grupo de doenças tropicais causadas por agentes infecciosos ou parasitas e endêmicas, especialmente entre as populações pobres da África, Ásia e América Latina.

As DTNs, que incluem as doenças negligenciadas e mais negligenciadas, são assim chamadas porque persistem exclusivamente em comunidades pobres e marginalizadas, onde não há investimentos para o desenvolvimento de novas drogas, vacinas ou onde a eficácia dos programas de controle dessas doenças é baixa (LINDOSO *et al.*, 2009). Nos países desenvolvidos estas doenças foram esquecidas, por terem sido amplamente eliminadas (MACHADO *et al.*, 2009). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo são afetadas por uma ou mais DTNs, acarretando aproximadamente 534.000 mortes por ano (MACHADO *et al.*, 2009; OMS, 2008).

As DTNs prejudicam o crescimento e desenvolvimento intelectual infantil e diminuem a produtividade do adulto economicamente ativo (HOTEZ & FUJIWARA, 2014).

As DTNs podem ser causadas por parasitas, protozoários, bactérias, fungos ou vírus. O Brasil é o 70º país no *ranking* do índice de desenvolvimento humano (IDH) e concentra nove das 10 principais doenças tropicais consideradas negligenciadas pela OMS. Leishmanioses, tuberculose, dengue e hanseníase ocorrem em quase todo o território do Brasil. Mais de 90% dos casos de malária ocorrem na região norte e há surtos de filariose linfática e oncocercose (LINDOSO *et al.*, 2009). Outras doenças tropicais consideradas negligenciadas pela OMS são doença de Chagas,

úlceras de Buruli, dracunculíase, fasciolíase, tripanossomíase africana, parasitoses (helmintíases) transmitidas pelo solo, tracoma e bouba.

As DTNs que mais têm afetado pacientes que receberam transplante de órgãos ou tecidos em países em desenvolvimento ou que podem representar risco para pacientes de outras regiões são tuberculose (TB), a hanseníase, a doença de Chagas, a malária, a leishmaniose, a dengue e a febre amarela (MACHADO *et al.*, 2009).

Praticamente todos os países em desenvolvimento com programas ativos de transplante de órgãos reportaram casos de TB, a maioria em receptores de órgãos sólidos, especialmente após transplante renal (MACHADO *et al.*, 2009; AGUADO *et al.*, 1997; MUNOZ *et al.*, 2012; SINGH *et al.*, 1998). A tuberculose pode surgir nesses pacientes por reativação de focos quiescentes de *M. tuberculosis*, transmitido pelo enxerto ou por contato ativo com pessoas infectadas. O risco de TB em receptores de transplante é estimado ser de 20 a 50 vezes maior do que na população em geral, mesmo em países em desenvolvimento (MACHADO *et al.*, 2009; AGUADO *et al.*, 1997; MUNOZ *et al.*, 2012), e a mortalidade varia de 20 a 40% (MACHADO *et al.*, 2009; SINGH & PATERSON, 1998).

A hanseníase foi descrita em pacientes que receberam TOS, principalmente renal (MACHADO *et al.*, 2009; GASINK *et al.*, 2006), e, mais recentemente, em pacientes que receberam TCH alogênico (MACHADO *et al.*, 2009; PIERONI *et al.*, 2007). Todos os casos de hanseníase em receptores de órgãos sólidos ocorreram em pacientes oriundos ou que moraram em zonas endêmicas (MACHADO *et al.*, 2009).

Receptores de zonas não endêmicas tem maior probabilidade de adquirir infecção pelo *T. cruzi*, através de hemotransfusões ou de enxerto contaminado,

enquanto aqueles de regiões endêmicas têm maior risco de reativação de infecção latente durante a imunossupressão. Na literatura há relato de receptores de transplantes renal, hepático e cardíaco que desenvolveram doença de Chagas transmitida pelo enxerto (MACHADO *et al.*, 2009; CANTAROVICH *et al.*, 1992; CHOCAIR *et al.*, 1981; D'ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; RIARTE *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2004).

O risco de leishmaniose em pacientes que recebem transplante está associado com a região geográfica em que vive tanto o doador quanto o receptor. No entanto, alguns casos têm sido reportados em receptores de zonas não endêmicas que viajaram para regiões endêmicas (MACHADO *et al.*, 2009; HALKIC *et al.*, 2004; JOKIPH *et al.*, 1992). A maioria dos casos é descrita em receptores de transplante renal, sendo a leishmaniose visceral (LV) a apresentação clínica mais comum (MACHADO *et al.*, 2009; ANTINORI *et al.*, 2008). Leishmaniose em pacientes transplantados pode ocorrer por reativação de infecção latente durante a imunossupressão ou infecção de novo em receptores de zonas endêmicas que recebem transfusão de sangue ou enxerto contaminados (MACHADO *et al.*, 2009; ANTINORI *et al.*, 2008; LE FICHOUX *et al.*, 1999).

A malária pode ser transmitida por produtos sanguíneos infectados, pela exposição natural a mosquitos infectados pelo *Plasmodium* em regiões endêmicas ou via órgãos infectados em receptores de transplante (MACHADO *et al.*, 2009; MARTIN-DAVILA *et al.*, 2008). As mortes secundárias à malária, em pacientes que receberam TOS, são geralmente associadas com infecção pelo *P. falciparum* (MACHADO *et al.*, 2009).

Poucos casos de dengue foram reportados em TOS e TCH. A doença tem sido certamente sub diagnosticada na população de pacientes de zonas endêmicas que

foram transplantados, uma vez que a maioria dos casos pode ser branda e com apresentação semelhante a uma síndrome gripal. Há casos reportados de transmissão da dengue pelo enxerto (MACHADO *et al.*, 2009; RIGAU-PEREZ *et al.*, 2001; TAN *et al.*, 2005).

Não há casos de febre amarela reportados em TOS e TCH, mas a sua ocorrência é uma questão de tempo na população transplantada em países em desenvolvimento, caso a forma urbana da doença ressurgir (MACHADO *et al.*, 2009).

Com a melhora das técnicas cirúrgicas e dos esquemas imunossupressores, que reduziram significativamente as complicações e as rejeições agudas nos pacientes que recebem TOS ou TCH, as doenças infecciosas ganharam importância como causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Dentre elas, merecem destaque, principalmente nos países em desenvolvimento, as DTNs.

---

# **REVISÃO DE LITERATURA**

---

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Doenças tropicais negligenciadas**

#### **2.1.1 Conceito**

As doenças negligenciadas, também conhecidas como doenças tropicais negligenciadas (DTNs), são um grupo de doenças tropicais endêmicas causadas por agentes infecciosos ou parasitas, especialmente entre as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Nestes locais de baixo socioeconômico, as moradias são precárias, com falta de acesso a água limpa e saneamento básico, ambientes degradados, abundância de insetos e de outros vetores que contribuem para a transmissão efetiva da infecção. Essas doenças variam de país para país (OMS, 2008; LINDOSO *et al.*, 2009; HOTEZ & FUJIWARA, 2014).

Há 149 países e territórios nos quais as DTNs são endêmicas, pelo menos cem destes são endêmicos para duas ou mais doenças e 30 países são endêmicos para seis ou mais doenças. Muitas delas são doenças que já foram amplamente prevalentes, mas desapareceram gradualmente em extensas partes do mundo à medida que as sociedades se desenvolveram e as condições de vida e de higiene melhoraram. As DTNs permanecem, em grande parte, ocultas e concentradas em áreas rurais remotas ou em favelas urbanas. São também, em sua maioria, silenciosas, uma vez que as pessoas afetadas ou em risco têm pouca voz política. Tradicionalmente as DTNs ocupam lugar secundário nas agendas nacionais e internacionais de saúde (OMS, 2008; LINDOSO *et al.*, 2009).

Por estarem associadas a contextos tropicais empobrecidos, não se espalham para países distantes e só raramente afetam viajantes, por exemplo durante surtos de dengue. Da mesma forma, doenças associadas à pobreza oferecem pouco incentivo à indústria para investimentos no desenvolvimento de produtos novos e melhores para um mercado que não pode pagar por eles. (OMS, 2008)

As DTNs podem ocasionar lesões a órgãos internos, anemia, retardo de crescimento, prejuízo ao desenvolvimento cognitivo, intolerância a exercícios, fadiga e prejuízo a funções mentais por sequelas neurológicas. Além disso, prejudicam a vida social, educacional e profissional das populações afetadas. Quando não são tratadas, podem levar ao óbito. Juntas, causam entre 500 mil e 1 milhão de óbitos anualmente. (OMS, 2008; HOTEZ & FUJIWARA, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2008), considera como negligenciadas as seguintes doenças tropicais: úlcera de buruli, doença de Chagas, cisticercose, dengue, dracunculíase (doença do verme-da-guiné), equinococose, fasciolíase, tripanossomíase africana (doença do sono), leishmaniose, hanseníase, filaríase linfática, oncocercíase, raiva, esquistossomose, parasitoses (helmin tíases) transmitidas pelo solo, tracoma, boubá. No Brasil são ainda acrescentadas a malária, a tuberculose e a leptospirose .

## **2.2 Doenças tropicais negligenciadas e transplante renal**

### **2.2.1 Epidemiologia**

As DTNs que mais têm afetado pacientes que receberam transplantes em países em desenvolvimento ou que podem representar risco para pacientes de outras

regiões são tuberculose (TB), hanseníase, doença de Chagas, malária, leishmaniose, dengue e febre amarela (MACHADO *et al.*, 2009).

A tuberculose é um importante problema de saúde pública em 22 países em desenvolvimento, onde ocorrem 80% dos casos de tuberculose no mundo. Estima-se que um terço da população esteja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* e que ele seja responsável por cerca de 3 milhões de mortes por ano. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que, por ano, haja 72 mil novos casos da doença e 4,6 mil óbitos. Nos países desenvolvidos, a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) fez a ressurgir a TB (LINDOSO *et al.*, 2009). Praticamente todos os países em desenvolvimento, com programas de transplante ativos, reportaram casos de TB, a maioria em receptores de órgãos sólidos, especialmente após transplante renal (MACHADO *et al.*, 2009; AGUADO *et al.*, 1997; MUÑOZ *et al.*, 2012; SINGH *et al.*, 1998). Estima-se que a prevalência de TB em pacientes transplantados renais seja de 0,5 a 1 % na América do Norte, 1,7 a 4,5% na América Latina, 1 a 4% no norte da Europa, podendo chegar a 15% na Índia e Paquistão (LINDOSO *et al.*, 2009; ROMÃO JR. *et al.*, 2014).

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, endêmica no Brasil, Angola, África Central, Congo, Índia, Madagascar, Moçambique, Nepal e Tanzânia (MACHADO, 2009), e está intrinsecamente relacionada com a pobreza (LINDOSO *et al.*, 2009). Ela foi descrita em pacientes que receberam TOS, principalmente renal (MACHADO *et al.*, 2009; GASINK *et al.*, 2006), e, mais recentemente, em pacientes que receberam TCH alogênico (MACHADO *et al.*, 2009; PIERONI *et al.*, 2007). Todos os casos de hanseníase em receptores de órgãos sólidos ocorreram em pacientes oriundos ou que moravam em zonas endêmicas. (MACHADO *et al.*, 2009).

A leishmaniose, doença causada pelo protozoário do gênero *leishmania* sp., é transmitida ao ser humano pela picada do flebótomo fêmea do gênero *lutzomyia*. Está presente nos quatro continentes, é endêmica em 88 países, sendo 72 em desenvolvimento. A maioria (90%) dos casos de leishmaniose visceral ocorreu em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil. O risco de leishmaniose em pacientes que recebem transplante está associado com a região geográfica em que vive tanto o doador quanto o receptor. No entanto, alguns casos têm sido reportados em receptores de zonas não endêmicas que viajaram para regiões endêmicas. (MACHADO *et al.*, 2009; HALKIC *et al.*, 2004; JOKIPH *et al.*, 1992) A maioria dos casos em transplante é descrita em receptores de rim, sendo a leishmaniose visceral a apresentação clínica mais comum (MACHADO *et al.*, 2009; ANTINORI *et al.*, 2008).

Dengue é uma das mais importantes doenças tropicais em todo o mundo (ARYA *et al.*, 2013). É uma infecção viral aguda, causada pelo vírus da família Flaviridae, gênero Arbovirus. A incidência global está aumentando, provavelmente devido ao aquecimento global, modificações nos ecossistemas, urbanização descontrolada e não planejada, migrações urbanas, entre outros (HOTEZ & FUJIWARA, 2014). Estima-se que ocorra cerca de 22 milhões de casos por ano, 40% desses na América Latina e Caribe. Cerca de 40% da população mundial encontra-se sob risco de contrair dengue. É endêmica em regiões tropicais e subtropicais como Brasil, Caribe e Países do sudeste da Ásia. A dengue ocorre tanto como doença endêmica, como em surtos epidêmicos (AZEVEDO *et al.*, 2007). No Brasil estima-se que haja 50 a 100 mil casos anualmente, mas a dengue assintomática tem alta prevalência, logo a real prevalência no Brasil é desconhecida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Poucos casos de dengue foram reportados em TOS e TCH. A doença tem sido certamente sub diagnosticada na população de pacientes de zonas



endêmicas que foram transplantados, haja vista a maioria dos casos ser branda e com apresentação semelhante a uma síndrome gripal (MACHADO *et al.*, 2009). Há casos reportados de transmissão da dengue pelo enxerto (MACHADO *et al.*, 2009; RIGAU-PEREZ *et al.*, 2001; TAN *et al.*, 2005).

A febre amarela, doença causada por vírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, transmitida para o ser humano através da picada de mosquitos infectados. É endêmica em certas regiões da África e nas florestas tropicais da América do Sul. Não há casos de febre amarela reportados em TOS e TCH, mas a sua ocorrência é uma questão de tempo na população transplantada em países em desenvolvimento, caso a forma urbana da doença ressurgir (MACHADO *et al.*, 2009).

Doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é transmitida para o ser humano pelas fezes do triatomídeo infectado. A transmissão também pode se dar por transfusões sanguíneas, acidentes em laboratório, transplante de órgãos ou tecidos, via placenta, ingestão de alimentos ou líquidos contaminados. Ela é endêmica na região que vai do sul dos Estados Unidos até o sul da América Latina. Há uma estimativa de cerca de 10 milhões de pacientes infectados cronicamente. Dois terços dos pacientes com sorologia positiva nunca apresentarão sintomas, enquanto em um terço a doença se manifestará em 10 ou mais anos após o contágio, sendo a forma crônica da doença (RODRIGUES & ERSCHING, 2014). Receptores de transplantes oriundos de zonas não endêmicas tem maior probabilidade de adquirir infecção pelo *T. cruzi* através de hemotransfusões ou de um enxerto contaminado, enquanto que aqueles de regiões endêmicas têm maior risco de reativação de uma infecção latente durante a imunossupressão (MACHADO *et al.*, 2009). Na literatura, há relato de receptores de transplantes renal, hepático e cardíaco que desenvolveram doença de Chagas transmitida pelo enxerto (MACHADO *et al.*,

2009; CANTAROVICH *et al.*, 1992; CHOCAIR *et al.*, 1981; D'ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; RIARTE *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2004).

A Malária é causada pelas espécies de *Plasmodium* e transmitida pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, sendo endêmica em 104 países. A África é o continente mais afetado. No Brasil, 99,7% dos casos se concentram na região amazônica. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). A malária em pacientes transplantados, pode ser transmitida através de produtos sanguíneos infectados, pela exposição natural a mosquitos infectados pelo *Plasmodium* em regiões endêmicas ou via órgãos infectados em receptores de transplante. (MACHADO *et al.*, 2009; MARTIN –DAVILA *et al.*, 2008). As mortes secundárias à malária em pacientes que receberam TOS são geralmente associadas com infecção pelo *P. falciparum* (MACHADO *et al.*, 2009).

### **2.2.2 Etiologia**

A ocorrência de infecções após o transplante depende de vários fatores: o tipo de órgão transplantado, o grau de imunossupressão, a necessidade de terapia adicional contra rejeição e a ocorrência de complicações técnicas e cirúrgicas (SNYDMAN *et al.*, 2001; PATEL *et al.*, 1997).

As fontes de agentes infecciosos são semelhantes aquelas da população geral, acrescido do órgão transplantado. Incluem as fontes endógenas, o próprio enxerto e o ambiente (MUÑOZ *et al.*, 2012; DUMMER *et al.*, 2005).

Existem dois tipos de fontes endógenas de patógenos, a flora que coloniza as membranas mucosas e a pele do receptor e a reativação de infecções latentes (MUÑOZ *et al.*, 2012). A flora endógena é a principal fonte de infecção, principalmente no pós-transplante precoce. Os patógenos envolvidos nessas infecções incluem bacilos gram-negativos, organismos gram-positivos e *Candida* spp. (MUÑOZ *et al.*,

2012). A imunossupressão pode causar a reativação de patógenos latentes, mesmo muitos anos após o transplante, entre eles estão o *Mycobacterium tuberculosis*, infecções virais (Herpes simplex vírus [HSV], Varicela zoster vírus [VZV], Citomegalovírus [CMV], Hepatite B, Hepatite C, Papiloma vírus e BK (poliomavírus), alguns parasitas (*Strongyloides stercoralis*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*) e micoses sistêmicas endêmicas (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*) (MUÑOZ *et al.*, 2012; SINGH *et al.*, 1998; FREIFELD *et al.*, 2009). Assim, o histórico médico e uma pesquisa microbiológica devem ser realizados para identificar patógenos endógenos comuns e elaborar estratégias profiláticas, de acordo com os dados obtidos e as considerações órgãos-específicas (FISHMAN *et al.*, 2010).

Órgãos transplantados podem transmitir microrganismos do doador (MUÑOZ *et al.*, 2012). O principal risco é o receptor ser exposto a um patógeno ao qual ele não tenha imunidade, podendo desenvolver a infecção primária. Neste contexto, a infecção primária pelo CMV é a mais prevalente e com maior possibilidade de complicações (MUÑOZ *et al.*, 2012; EID *et al.*, 2010). Outras doenças transmitidas por tecidos do doador incluem Epstein-Barr vírus (EBV), toxoplasmose, raiva humana, SIDA, hepatites B e C, leishmaniose, dengue, doença de Chagas e tuberculose (MUÑOZ *et al.*, 2012; FISHMAN *et al.*, 2007; MCGREGOR *et al.*, 1984; HUMAR *et al.*, 2008; SRINIVASAN *et al.*, 2005).

Pacientes que recebem transplantes de órgãos podem ter contato com inúmeros patógenos oriundos da comunidade. Estes incluem vírus respiratórios comuns (Influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório e adenovírus), patógenos bacterianos (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* spp., *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Clostridium*

*difficile*), fungos (*Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., fungos endêmicos) e parasitas (*Toxoplasma gondii*) (MUÑOZ *et al.*, 2012). Comparados com a população geral, infecções em receptores de órgãos adquiridas na comunidade são de maior gravidade e podem ser complicadas por superinfecções (FISHMAN *et al.*, 2010). No entanto, a incidência de infecções oportunistas vem diminuindo devido à melhora das técnicas cirúrgicas, uso de profilaxias e regimes imunossupressores aprimorados e melhores métodos diagnósticos (MUÑOZ *et al.*, 2012; SNYDMAN *et al.*, 2001). Pacientes aguardando por transplante podem ainda ser colonizados por organismos nosocomiais multirresistentes, incluindo *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente, *Enterococcus* vancomicina-resistente, *Candida* spp. fluconazol-resistente, *Clostridium difficile*, bactérias gram-negativas, *Aspergillus* antimicrobianos-resistentes e *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* mais conhecida como KPC. Após o transplante, esses microrganismos podem provocar pneumonia ou infectar hematomas, feridas operatórias, fluidos corporais e cateteres (HERRERO *et al.*, 2002; PATEL *et al.*, 2001; FISHMAN *et al.*, 2003; KEVEN *et al.*, 2004; MUDER *et al.*, 2000; BERT *et al.*, 2005).

As DTNs que mais têm afetado pacientes que receberam transplante em países em desenvolvimento, ou que podem representar risco para pacientes de outras regiões, são tuberculose, hanseníase, doença de Chagas, malária, leishmaniose, dengue e febre amarela (MACHADO *et al.*, 2009).

### **2.2.3 Fatores de risco**

Pacientes submetidos a transplante renal não devem ser considerados uma população homogênea quanto ao risco de infecção. O risco é uma relação entre a exposição epidemiológica e o estado de imunossupressão, sendo o último decorrente

de todos os fatores que influenciam na relação entre susceptibilidade e resistência a infecção (MUÑOZ *et al.*, 2012).

A análise dos riscos para cada paciente influi na escolha da profilaxia e dos tratamentos empíricos após o transplante (Tx).

De extrema importância é a triagem de infecções que podem reativar e o risco de infecções primárias como CMV, EBV, toxoplasmose entre outras (BATISTA *et al.*, 2011; MUÑOZ *et al.*, 2012; LINDOSO *et al.*, 2009).

Existem fatores de risco comuns à infecções após o Tx (SNYDMAN *et al.*, 2001, MUÑOZ *et al.*, 2012).

1. Terapia imunossupressora, como indução com anticorpos monoclonais ou policlonais (daclizumabe, basiliximabe, timoglobulina), uso de drogas imunossupressoras antes do Tx para tratar doenças de base, como o lúpus eritematoso sistêmico, e após o transplante de forma contínua, para evitar quadros de rejeição.

2. Condições clínicas como doença renal crônica (DRC), hemodiálise, diabetes mellitus, doença hepática crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

3. Idade avançada do receptor e/ou do doador, quadros de desnutrição.

4. Infecções latentes, ausência de imunidades específicas (toxoplasmose, CMV, EBV, HSV).

5. Infecções coexistentes como CMV, micoses profundas, infecções por *Nocardia sp.*, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

6. Pacientes aguardando Tx em unidade de terapia intensiva (UTI), internações prolongadas pré transplante, uso prévio de antibióticos.

Além dos fatores de risco acima, comuns a qualquer infecção, existem fatores de risco específicos para algumas doenças. Para tuberculose, a história de exposição prévia a *Mycobacterium tuberculosis* (PPD  $\geq$  5 mm, evidência radiológica de TB não tratada) e tabagismo (SNYDMAN *et al.*, 2001; LIU *et al.*, 2014). Para a leishmaniose, o contato com gatos ou cachorros (ALVES DA SILVA *et al.*, 2013).

#### **2.2.4 Transmissão**

Tuberculose é a DTN mais comumente diagnosticada em transplante renal. A transmissão pode ocorrer por contato com pessoas com infecção ativa, através do órgão transplantado e, mais frequentemente, pela reativação de infecção latente (MATUCK *et al.*, 2004; CANET *et al.*, 2011; MARQUES *et al.*, 2013)

A maioria dos pacientes com hanseníase foi exposto anos antes do transplante e o desenvolvimento da doença ocorre geralmente entre 5 meses a 1 ano após o transplante (MACHADO *et al.*, 2009).

Receptores de zonas não endêmicas tem maior probabilidade de adquirir infecção pelo *T. cruzi* através de hemotransfusões ou de um enxerto contaminado, enquanto aqueles de regiões endêmicas têm maior risco de reativação de uma infecção latente durante a imunossupressão. (MACHADO *et al.*, 2009). Na literatura, há relato de receptores de transplantes renal, hepático e cardíaco que desenvolveram Doença de Chagas transmitida pelo enxerto (CICORA *et al.*, 2014; ORTIZ *et al.*, 2010).

A malária pode ser transmitida pelo órgão transplantado, transfusão de hemoderivados ou ser uma infecção de novo (KUTE *et al.*, 2013).

A leishmaniose em pacientes transplantados pode ocorrer pela reativação de infecção latente durante a imunossupressão, infecção de novo em receptores de

zonas endêmicas, ou transmitida pela transfusão de sangue ou enxerto contaminados. (MACHADO *et al.*, 2009; ANTINORI *et al.*, 2008; Le FICHOUX *et al.*, 1999).

A dengue é a DTN mais prevalente no Brasil, porém a maior parte das infecções são assintomáticas, portanto pouco diagnosticadas. A transmissão mais comum é pela picada no mosquito *Aedes aegypti*, sendo também relatados casos de transmissão pelo órgão transplantado (TAN *et al.*, 2005).

## **2.3 Lesão Renal Aguda**

### **2.3.1 Conceito**

As definições de lesão renal aguda (LRA) na literatura variam em diversos graus, sendo a expressão “lesão renal aguda” proposta em substituição à dicção “insuficiência renal aguda”, por incluir todo o espectro da lesão renal, desde a existência de risco aumentado para a perda de função renal (“*Risk*”) até a doença renal terminal (“*End-stage kidney disease*”), com necessidade de tratamento dialítico (KELLUM; BELLOMO; RONCO, 2008).

Pode ser definida como a redução aguda da função renal em horas ou dias, referindo-se à diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou do volume urinário, assim como da ocorrência de distúrbios no equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico (YU, 2007).

A creatinina sérica é a medida indireta da TFG mais largamente utilizada, em razão do seu baixo custo, bem como da conveniência. Apesar de não haver uma definição universal de LRA, pode-se considerar como um aumento agudo e

sustentado da creatinina sérica de 0,5 mg/dL ou superior a 25% em pacientes com função renal normal (SCHRIER *et al.*, 2004).

### 2.3.2 Classificação RIFLE

Na tentativa de uniformizar a definição de insuficiência renal aguda, renomeada como lesão renal aguda - LRA (AKI, do inglês “*acute kidney injury*”), foi criado a classificação RIFLE. A denominação RIFLE se refere ao acrônimo *Risk* (risco de disfunção renal); *Injury* (injúria/lesão para o rim); *Failure* (falência da função renal); *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal) (Tabela 1).

**Tabela 1. Classificação RIFLE para lesão renal aguda**

Classificação	Creatinina sérica (Cr)	Volume urinário (VU)
<i>Risk</i>	Aumento de 1,5x ou queda da TFG* > 25%	VU < 0,5 mL/kg/h por 6h
<i>Injury</i>	Aumento de 2x ou queda da TFG* > 50%	VU < 0,5 mL/kg/h por 12h
<i>Failure</i>	Aumento de 3x ou queda da TFG* > 75% ou Cr > 4 mg/dL	VU < 0,3 mL/kg/h por 24h ou anúria por 12h
<i>Loss</i>	Perda da função renal por mais de quatro semanas	
<i>End-stage renal Disease</i>	Doença renal estágio terminal	

\*TFG = taxa de filtração glomerular.

Fonte: Adaptado de BELLOMO *et al.*, 2004.

Esse sistema de classificação inclui critérios separados para creatinina sérica e volume urinário, podendo o paciente preencher os critérios de acordo com um parâmetro ou pelos dois. Nesse último caso, deve-se levar em conta a classificação de maior gravidade (LOPES *et al.*, 2008).



O RIFLE estabelece que as três primeiras classes, “*Risk*” (classe R), “*Injury*” (classe I) e “*Failure*” (classe F), são mais sensíveis e referentes a graus de gravidade da disfunção renal, devendo ser avaliadas por mudanças relativas no valor do nível sérico da creatinina ou na taxa de filtração glomerular (TFG), a partir de um valor basal, e na redução da medida do fluxo urinário, calculado por quilo de peso em um tempo específico. Já os dois últimos critérios “*Loss*” (classe L) e “*End-stage renal disease*” (classe E), são mais específicos, possuem caráter evolutivo e são definidos pela duração da perda da função renal. A gravidade da lesão renal aguda é determinada pelo mais grave entre os dois parâmetros. (KELLUM; BELLOMO; RONCO, 2008).

A classificação RIFLE já foi testada em vários estudos e com diferentes grupos de pacientes, tendo apresentado na maioria deles associação significativa com a mortalidade, como na leptospirose, leishmaniose visceral e SIDA. (DAHER *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2010; SILVA JR *et al.*, 2010).

### **2.3.3 Classificação AKIN**

A sociedade internacional para o estudo da LRA, “*Acute Kidney Injury Network*” (AKIN), propôs uma nova classificação derivada do RIFLE, chamada de classificação AKIN (MEHTA *et al.*, 2007). O principal objetivo desta nova classificação foi aumentar a sensibilidade do RIFLE, recomendando a inclusão de pacientes com alterações mais discretas da creatinina plasmática (aumento  $\geq 0,3$  mg/dL do valor basal), que já seriam considerados como tendo LRA (estágio AKIN 1). A avaliação desta alteração na creatinina seria feita em um período de 48h para se diagnosticar LRA. Outra modificação proposta pelo grupo AKIN foi a inclusão de todos os pacientes com necessidade de diálise no estágio 3 (AKIN 3) ou RIFLE F. Foi ainda proposta a

eliminação das duas últimas categorias - RIFLE L e E (MEHTA *et al.*, 2007). Alguns estudos também evidenciaram associação significativa da classificação AKIN com a mortalidade (OSTERMANN *et al.*, 2008)

**Tabela 2. Classificação AKIN para Lesão Renal Aguda**

	<b>Creatinina sérica</b>	<b>Volume urinário</b>
<b>AKIN 1</b>	Aumento da Cr sérica por 1,5-2 x Cr basal ou de 0,3 mg/dL	VU < 0,5 mL/kg/h x 6h
<b>AKIN 2</b>	Aumento da Cr sérica em 2-3 x o seu valor basal	VU < 0,5 mL/kg/h x 12h
<b>AKIN 3</b>	Aumento da Cr sérica em > 3 x do seu valor basal ou em $\geq$ 0,3 mg/dL em pacientes com Cr sérica > 4 mg/dL	VU < 0,3 mL/kg/h x 24h ou anúria por 12h

AKIN, *Acute Kidney Injury Network*; VU: volume urinário; Cr, creatinina.  
Fonte: Adaptado de MEHTA *et al.*, 2007.

### 2.3.4 Classificação KDIGO

Recentemente, foi proposto pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Acute Kidney Injury Work group*, alterações para classificação de LRA. Esse novo estadiamento foi importante para a prática clínica no que diz respeito ao critério tempo. O KDIGO abrange tanto os critérios AKIN como RIFLE, contemplando alterações de creatinina dentro de 48 horas ou queda do ritmo de filtração glomerular em 7 dias. Acrescentou ainda ao estágio 3 do AKIN, indivíduos menores de 18 anos com taxa de filtração glomerular < 35mL/min e também aqueles com creatinina sérica acima de 4,0 mg/dL (LEVI *et al.*, 2013; THOMAS *et al.*, 2015)

**Tabela 3. Classificação KDIGO para lesão renal aguda**

Estágio	Creatinina	Débito urinário
1	Aumento $\geq 26 \mu\text{mol/l}^{\text{a}}$ ou 0,3 mg/dl em 48h Ou aumento da Cr basal em 50-99% em 7 dias <sup>b</sup> (1,50 – 1,99 x basal)	< 0,5ml/kg/h por mais de 6h -
2	Aumento da Cr basal em 100-199% em 7 dias <sup>b</sup> (2,00-2,99 x basal)	< 0,5ml/kg/h por mais de 12h
3	Aumento da Cr basal $\geq 200\%$ em 7 dias <sup>b</sup> ( $\geq 3,00$ x basal)  Ou Cr atual $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) com um dos seguintes: aumento $\geq 26 \mu\text{mol/l}^{\text{a}}$ ou 0,3 mg/dl em 48h ou aumento da Cr basal $\geq 50\%$ em 7 dias <sup>b</sup> Ou qualquer terapia renal substitutiva	< 0,3ml/kg/h por 24h ou anúria por 12h - -

O diagnóstico inicial ou detecção de lesão renal aguda em um paciente preencher qualquer critério do estágio 1. Estadiamento é avaliado retrospectivamente quando o episódio finalizar. Pacientes são classificados de acordo com o maior estágio possível quando os critérios são preenchidos, tanto por aumento de creatinina quanto por débito urinário.

<sup>a</sup>Unidades SI foram arredondadas para o intervalo mais próximo.

<sup>b</sup>Quando o aumento é conhecido (por um exame laboratorial prévio) ou presumido (por relato do paciente) por ter ocorrido em um intervalo de 7 dias.

### 2.3.5 Lesão renal aguda nas doenças tropicais negligenciadas

#### 2.3.5.1 Lesão renal aguda na dengue

A dengue está associada a vários tipos de lesão renal durante ou logo após o quadro da infecção. Podem ocorrer proteinúria, hematuria, glomerulonefrites, LRA e síndrome hemolítico urêmica (PARK *et al.*, 2008; LIZARRAGA & NAYER, 2014).

A LRA está geralmente associada a hipotensão, rabdomiólise ou hemólise e aumenta a morbidade e mortalidade (LIZARRAGA & NAYER, 2104).

O exame histopatológico do tecido renal de pacientes com dengue hemorrágica, proteinúria e/ou hematuria mostrou hipertrofia e hiperplasia do mesângio e das células endoteliais, presença de células monócito *like* em alguns capilares glomerulares, imunocomplexos (IgG, IgM, C3) nos glomérulos e arteríolas. Na microscopia eletrônica podem ser evidenciadas partículas esféricas e densas. Esses achados sugerem uma lesão renal direta (LIMA *et al.*, 2007; LIZARRAGA & NAYER, 2014).

Na grande maioria dos casos, as lesões renais associadas à dengue são autolimitadas (LIZARRAGA & NAYER, 2014).

Em pacientes transplantados, o uso de medicação imunossupressora diminui a incidência de formas mais graves da doença, como dengue hemorrágica e síndrome do choque associado a dengue, que necessitam de uma resposta imune adequada (RENAUD *et al.*, 2007).

### **2.3.5.2 Lesão renal aguda na febre amarela**

A febre amarela, assim como a dengue, apresenta formas variadas de apresentação clínica. A forma oligossintomática predomina, sendo a doença subdiagnosticada. Nos casos sintomáticos, a apresentação clínica varia desde formas leves até formas graves fulminantes.

A LRA ocorre nas formas mais graves. O mecanismo da lesão renal é pouco conhecido e albuminúria e cilindrúria podem ser observadas. A principal lesão renal é a necrose tubular aguda (NTA), provavelmente secundariamente ao colapso circulatório. O paciente apresenta redução do volume urinário chegando em casos

graves a apresentar anúria, necessitando de suporte dialítico (MACHADO *et al.*, 2009).

Não há casos descritos na literatura de febre amarela em pacientes transplantados renais (MACHADO *et al.*, 2009).

### **2.3.5.3 Lesão renal aguda na hanseníase**

Na hanseníase o comprometimento renal é frequente, variando desde alterações urinárias assintomáticas até quadros de insuficiência renal crônica. Podem ser observadas alterações como proteinúria, hematuria, hemoglobínúria e leucocitúria. Provas de acidificação urinárias podem estar alteradas evidenciando quadro de acidose tubular renal distal. A proteinúria normalmente é leve a moderada, sendo a proteinúria nefrótica incomum (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Na patologia renal, são descritas lesões como nefrite tubulointersticial, granulomas, glomerulonefrites, nefrosclerose, amiloidose, NTA e raramente glomerulonefrite crescêntica (OLIVEIRA *et al.*, 2008; SHARMA *et al.*, 2010). A glomerulonefrite mesangioproliferativa é a lesão renal mais comum. Nos casos que evoluem para DRC a amiloidose é o achado mais comum, sendo atribuída à reação granulomatosa crônica.

O desenvolvimento de LRA é multifatorial e está relacionado com a duração da doença, sendo mais comum na forma multibacilar. Pode ser devido a hipercalcemia (MOYSES NETO *et al.*, 2006) ou NTA resultante do quadro de sepsis nos casos avançados (DA SILVA JR *et al.*, 2006). Pacientes com lesões cutâneas por hanseníase estão mais susceptíveis a infecção dessas lesões por *streptococcus* e subsequente envolvimento renal. Foi descrito quadro de reação de hipersensibilidade

à dapsona com desenvolvimento de lesão renal aguda oligúrica com necessidade de suporte dialítico (ALVES *et al.*, 2005).

Pacientes transplantados podem, além das causas acima descritas, apresentar quadro de LRA por rejeição aguda, causada pela redução dos níveis séricos dos inibidores da calcineurina provocados pela rifampicina GUDITI *et al.*, 2009; ARDARLAN *et al.*, 2011).

#### **2.3.5.4 Lesão renal aguda na leptospirose**

Lesão renal aguda é frequente nos casos de leptospirose, podendo se apresentar desde um quadro subclínico com proteinúria leve até LRA grave, com necessidade de suporte dialítico, em 16 – 40% dos casos (DAHER *et al.*, 2014). O acometimento renal é frequente, variando de 10 a 60%, porque a leptospira é altamente invasiva, sendo o rim um órgão altamente vascularizado (DAHER *et al.*, 2009).

A lesão renal tem causas multifatoriais como hipovolemia, sepsis, medicações, podendo ser agravada por alterações hemodinâmicas, como desidratação e hipotensão arterial, estando associada a aumento substancial da morbidade e mortalidade.

Alterações urinárias são frequentemente inespecíficas como leucocitúria, hematuria, proteinúria, cristalúria e aumento da fração de excreção do sódio. O achado mais frequente na histologia é nefrite intersticial aguda (NIA) ou NTA. (DAHER *et al.*, 2009).

A IRA na leptospirose se caracteriza por ser frequentemente não oligúrica, com níveis séricos de potássio normal ou baixo. Os pacientes oligúricos, menos de um

terço, mantém volume urinário reduzido mesmo após hidratação adequada. (DAHER *et al.*, 2009).

Nos pacientes imunossuprimidos, como os transplantados renais, o quadro pode se apresentar com maior gravidade, com necessidade de diminuição da medicação imunossupressora, necrose cortical extensa, falência de múltiplos órgãos, sepsis (KHOSRAVI *et al.*, 2007; GERASYMCHUCK *et al.*, 2009; YAP *et al.*, 2014).

### **2.3.5.5 Lesão renal aguda na leishmaniose**

Na leishmaniose, a LRA apresenta causas multifatoriais. A mais comum é um acometimento pré renal, principalmente por desidratação, levando à contração do volume plasmático (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Foram relatados também casos de doença glomerular imunomediada, nefrotoxicidade por drogas e amiloidose renal (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

A leishmaniose em si pode ocasionar anormalidades glomerulares e tubulares, com alterações na concentração e acidificação urinárias (LIMA VERDE *et al.*, 2007). Pode ocorrer uma invasão direta das estruturas renais pela leishmania com isquemia tubular por obliteração de pequenos vasos (ROLLINO *et al.*, 2003).

No transplante renal podem ocorrer desde quadros pré renais até vários graus de disfunção do enxerto (SIMON *et al.*, 2011).

### 2.3.5.6 Lesão renal aguda na malária

Lesão renal aguda é uma das mais graves complicações da malária grave. A incidência de LRA varia de 1 a 60% nas malárias pelo *Plasmodium falciparum*, sendo rara na malária pelo *Plasmodium vivax* (KANODIA *et al.*, 2010). Nos pacientes com LRA, a mortalidade pode chegar a 45% (BADIANE *et al.*, 2014).

A LRA na malária é multifatorial podendo ser parte de disfunção de múltiplos órgãos ou se apresentar isolada. Pode ser causada por desidratação, hemólise intravascular, coagulação intravascular disseminada (CIVD), sepsis, hiperparasitemia hiperbilirrubinemia, liberação de catecolaminas (KANODIA *et al.*, 2010).

O acometimento renal é variado podendo se apresentar com hematuria microscópica, proteinúria moderada até azotemia grave. No exame histopatológico do tecido renal o achado mais comum é NTA, podendo ser encontrado glomerulonefrite mesangioproliferativa sem depósitos imunes e, em casos mais graves, necrose cortical (KANODIA *et al.*, 2010; BADIANE *et al.*, 2014).

A LRA geralmente se apresenta com oligúria, comumente associada a quadro de hipercatabolismo. KANODIA (2010) relatou que cerca de 80% dos pacientes necessitaram de suporte dialítico, sendo que 64% recuperaram totalmente a função renal, 10% apresentaram recuperação parcial, 5% evoluiu para IRC; a mortalidade dos pacientes com TB e LRA chegou a 21%.

Em pacientes transplantados, a ocorrência de LRA na malária por *Plasmodium falciparum* pode chegar a 60% (GEORGE, 1999). A evolução da função renal assemelha-se à da população geral, não tendo sido descritos casos de rejeição celular aguda (RCA) (ELSHARIF *et al.*, 2012; NASEEM *et al.*, 2011). Há relatos que a ciclosporina e o tacrolimo apresentam efeitos antimaláricos (GAVIGAN *et al.*, 2003).



Há relato de um paciente transplantado renal com malária pelo *Plasmodium vivax* que evoluiu com LRA e recuperou totalmente a função renal após duas semanas de tratamento com antimaláricos (KUTE *et al.*, 2013).

### **2.3.5.7 Lesão renal aguda na tuberculose**

Pode haver envolvimento renal na tuberculose como parte da disseminação da infecção ou como doença genitourinária localizada. Os rins são comumente acometidos na tuberculose miliar, sendo observadas lesões miliares de disseminação hematogênica, particularmente na região cortical. Na tuberculose renal, a infecção geralmente se dissemina dos rins para os ureteres até a bexiga, produzindo lesões granulomatosas associadas à fibrose. O envolvimento ureteral pode causar estenoses e dilatações segmentares, levando à obstrução e/ou refluxo no sistema urinário. Em alguns pacientes com a forma pulmonar ou disseminada da tuberculose há evidência de insuficiência renal sem o envolvimento miliar típico ou lesões genitourinárias. Nesses casos, o exame histopatológico pode demonstrar a presença de nefrite intersticial. (DAHER *et al.*, 2013). A literatura mundial relata vários casos de tuberculose associada a diversas formas de glomerulonefrites, mas sem relação totalmente comprovada. SRIBDAM (1983) relatou caso de tuberculose miliar complicada por glomerulonefrite proliferativa focal (imunodepósitos sem formação granulomatosa).

LRA não é comum na tuberculose, sendo relatada incidência de 7,1%, porém é uma complicação grave que pode levar à interrupção do tratamento e, em alguns casos, ocasionar lesões renais crônicas (CHANG *et al.*, 2014). Pacientes de maior

idade, diabéticos e renais crônicos tem maior risco de LRA durante a infecção por tuberculose. As lesões mais comuns são NIA e NTA, sendo que a primeira pode ser causada pelo uso de rifampicina no esquema terapêutico. Pacientes com distúrbios gastrointestinais também podem apresentar LRA por desidratação e hipoperfusão renal. Vinte e sete por cento dos pacientes com LRA apresentarão algum grau de lesão renal crônica (EASTWOOD *et al.*, 1994; CHANG *et al.*, 2014).

Nos pacientes transplantados renais a tuberculose pode ocasionar rejeição celular aguda (RCA), quando é necessária a diminuição da imunossupressão, podendo acarretar a perda do enxerto (MARQUES *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2014). Além disso, a rifampicina, ativa o citocromo P450 e diminui o nível dos inibidores de calcineurina, aumentando o risco de RCA, se a dosagem não for adequadamente ajustada (BODRO *et al.*, 2012).

## **HIPÓTESES**

1. A incidência de doenças infecciosas, entre elas as doenças tropicais em transplantados renais, é maior do que na população geral, principalmente devido ao estado de imunossupressão crônica.
2. Lesão renal aguda é frequente em pacientes transplantados acometidos por doenças tropicais.
3. A sobrevida do enxerto renal pode ser comprometida na presença de lesão renal aguda associada a doenças tropicais.

## **PERGUNTAS DE PARTIDA**

Qual a incidência de doenças tropicais em pacientes transplantados renais?

As doenças tropicais ocasionam LRA e alteram a sobrevida do enxerto renal?

# ***OBJETIVOS***

---

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivos principais**

- Estudar a incidência de doenças tropicais negligenciadas em pacientes transplantados renais.
- Estudar a incidência de lesão renal aguda em pacientes transplantados renais acometidos por doenças tropicais.

### **3.2 Objetivos secundários**

- Avaliar características epidemiológicas, clínicas, exames laboratoriais e métodos diagnósticos das principais doenças tropicais negligenciadas.
  - Avaliar a função renal dos pacientes transplantados renais antes, durante e após o quadro infeccioso.
  - Verificar se a ocorrência de doenças tropicais ocasiona perda crônica da função renal.
-

# ***METODOLOGIA***

---

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de Estudo**

Estudo de coorte histórica de casos de doenças tropicais em pacientes submetidos à transplante renal.

### **4.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), da cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do HGF (parecer nº 985.550).

### **4.3 Definição da População do Estudo**

Pacientes submetidos a transplante renal no período de janeiro de 1994 a novembro de 2014, com diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial de pelo menos uma das seguintes doenças tropicais: tuberculose, estrombiloidíase disseminada, dengue, leishmaniose, doença de Chagas e hanseníase.

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Pacientes submetidos a transplante renal no Hospital Geral de Fortaleza, no período de janeiro de 1994 a novembro de 2014, e que obedçam aos seguintes critérios: (1) Todas as idades, (2) Ambos os sexos, (3) Pacientes com seguimento mínimo de 3 meses pós-transplante, (4) Um ou mais episódios de doença tropical.

### 4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes que tiverem os seguintes critérios: (1) Pacientes transferidos para seguimento em outro serviço, (2) Pacientes submetidos a transplante duplo, (3) Pacientes que perderam o enxerto nos primeiros 3 meses, exceto se a causa da perda for doença tropical, (4) pacientes com dados incompletos no prontuário, letras ilegíveis ou que não fornecerem os dados necessários para pesquisa.

### 4.3.3 Aspectos éticos

Esta pesquisa incorporou os referenciais básicos da Bioética, configurados nos aspectos de autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça, preconizados pela Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde–MS/Brasil, recomendados para investigações *in anima mobili*.

## 4.4 Métodos

Foi utilizada uma ficha para cada paciente (anexo1), contendo os seguintes tópicos:

- 1 Identificação - Nome, Idade, Peso, Sexo, Cor, Profissão, Naturalidade, Procedência, Endereço e Número do Prontuário.
- 2 Dados do transplante - Doença primária, Tipo sanguíneo, Tempo de diálise, Tipo de doador, Compatibilidade HLA, Imunossupressão inicial e no início da infecção, Episódios de rejeição aguda antes da infecção e seu tratamento, Sorologias antes do transplante para Chagas, Hepatite B e C, Toxoplasmose, Citomegalovírus, VRDL e Anti HIV, PPD, uso de profilaxia para tuberculose.

- 3 História clínica - Início dos sintomas, tempo de transplante, manifestações clínicas.
- 4 Avaliação laboratorial antes, no início do quadro clínico, durante e após a infecção – últimos valores de creatinina antes da infecção; exames realizados na admissão – ureia, creatinina, enzimas hepáticas (AST, ALT), hemograma completo; valores máximos de creatinina e valores mínimos de hematócrito, hemoglobina, plaquetas e leucócitos durante a internação; valores de creatinina três e seis meses após o término do tratamento. Foi utilizado o MDRD-4 (INKER e LEVEY,2013) para estimar a taxa de filtração glomerular.
- 5 Exames diagnósticos específicos – Na dengue, sorologia; Chagas, sorologia; leishmaniose, mielograma e K39; estrogiloidiase identificação do parasita; tuberculose, Rx tórax, BAAR, tomografias, culturas; hanseníase, biopsia das lesões.
- 6 Definições de LRA utilizadas - LRA foi definida de acordo com as classificações RIFLE e AKIN (BELLOMO *et al.*, 2004; MEHTA *et al.*, 2007) e KDIGO (KDIGO, 2012). Pacientes com aumento nos níveis de creatinina entre 1,5-1,9 vezes o valor da creatinina basal ou aumento  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas foi classificado como KDIGO 1, aumento de creatinina entre 2,0-2,9 vezes como KDIGO 2 e aumento maior que 3 vezes ou creatinina  $\geq 4$  mg/dL como KDIGO 3. Os pacientes foram classificados de acordo com o pior critério após o início dos sintomas (creatinina sérica ou volume urinário nas primeiras 48h).
- 7 Evolução da função renal - A evolução da função renal dos pacientes transplantados renais com DTNs foi obtida pela comparação entre os

níveis de creatinina antes do quadro infeccioso, o valor máximo apresentado durante a infecção até o término do tratamento e os valores três meses após o término do tratamento. A taxa de filtração glomerular foi estimada pela fórmula MDRD-4. A medida da creatinina foi feita pelo método cinético convencional de Jaffé modificado, 500 nm, sem desproteinização. A creatinina basal foi considerada como o último valor apresentado antes da infecção. Oliguria foi considerada como volume urinário menor do que 400 mL/dia, após 24h de reposição volêmica adequada. Recuperação da função renal foi considerada como retorno dos níveis de creatinina a pelo menos 75% dos valores prévios a infecção.

8 Tratamento e complicações - medicamentos utilizados na infecção, tratamento dialítico, complicações apresentadas durante a internação.

#### **4.5 Análise Estatística**

Os dados obtidos após coleta nos prontuários foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel 2013. Os resultados foram expressos em tabelas e médias (média  $\pm$  DP) no caso de variáveis quantitativas.

À análise de comparação dos parâmetros laboratoriais foi realizada antes, durante e depois da infecção e foi utilizado o teste t-Student para dados pareados ou, quando conveniente, o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

O teste de Friedman foi utilizado para a comparação dos parâmetros em relação as observações durante o passar do tempo nos pacientes em que não houve perda do enxerto renal.



Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi 5%

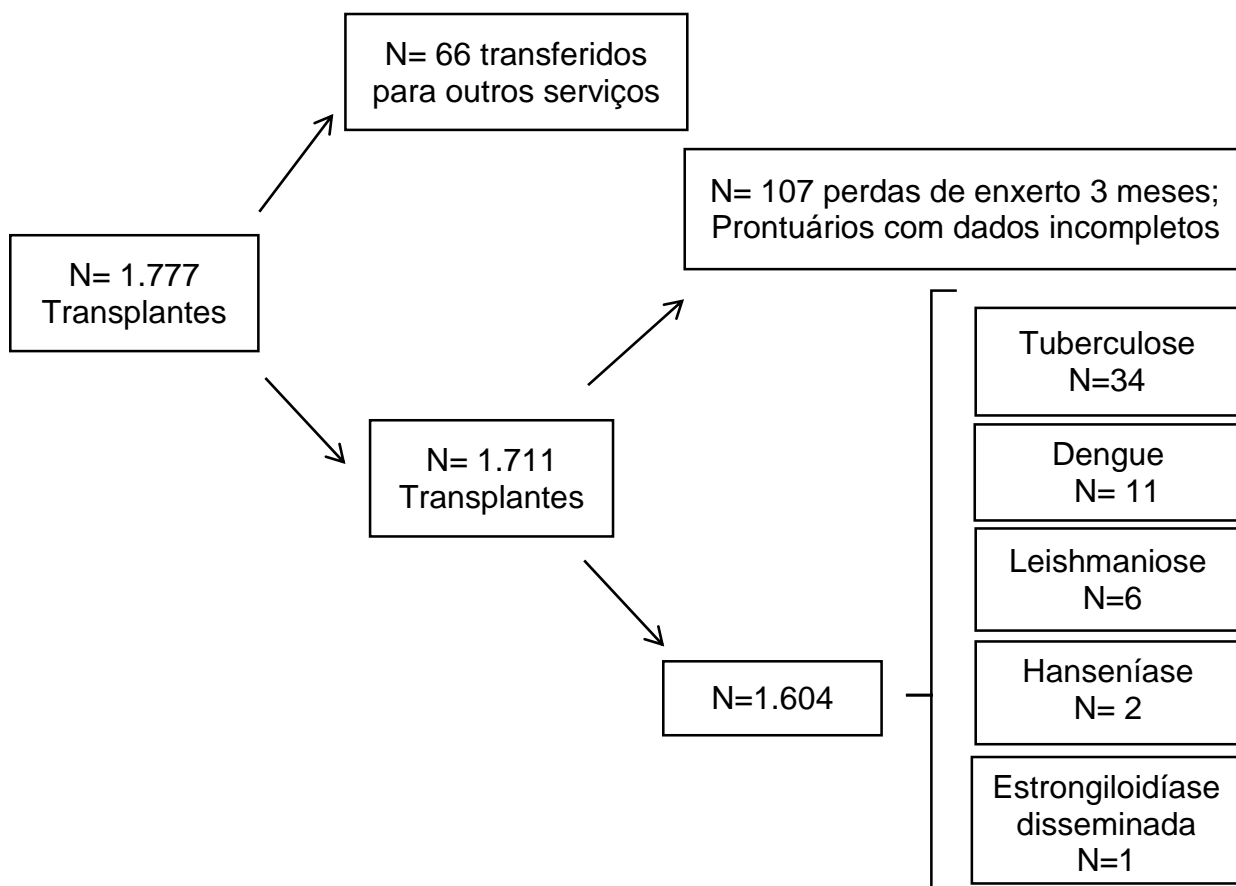
# **RESULTADOS**

---

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Características Epidemiológicas da População Estudada**

No período de janeiro de 1994 a novembro de 2014, foram realizados 1.777 transplantes renais no HGF. Destes, 66 foram transferidos para seguimento em outros serviços. Dos 1.711 pacientes submetidos a Tx renal e que permaneceram em seguimento no HGF, 107 foram excluídos por perda do enxerto nos primeiros três meses, prontuários com dados incompletos ou não localizados. Foram analisados prontuários de 1.604 pacientes, sendo observados 34 casos de tuberculose (TB), 11 casos de dengue, 6 casos de leishmaniose visceral (LV), 2 casos de hanseníase, 1 caso de estrongiloidíase disseminada e 1 caso de Chagas agudo. O paciente com Chagas agudo foi excluído do estudo, por não ter sido possível acesso ao prontuário para a coleta dos dados. Os 1.550 pacientes transplantados e que não apresentaram doença tropical apresentavam idade média de  $39,4 \pm 14,2$  anos, sendo 909 pacientes (58,7%) do sexo masculino e 1.029 pacientes (66,4%) tinham recebido rim de doador falecido. Os 54 pacientes que apresentaram doença tropical apresentavam idade média de  $39,9 \pm 9,8$  anos, sendo 37 pacientes (68,5%) do sexo masculino e 31 pacientes (57,4%) tinham recebido rim de doador falecido. Os casos de DTNs observados e estudados após transplante renal, estão descritos na figura 1 e as características gerais dos 1.604 pacientes que participaram do estudo na tabela 1.



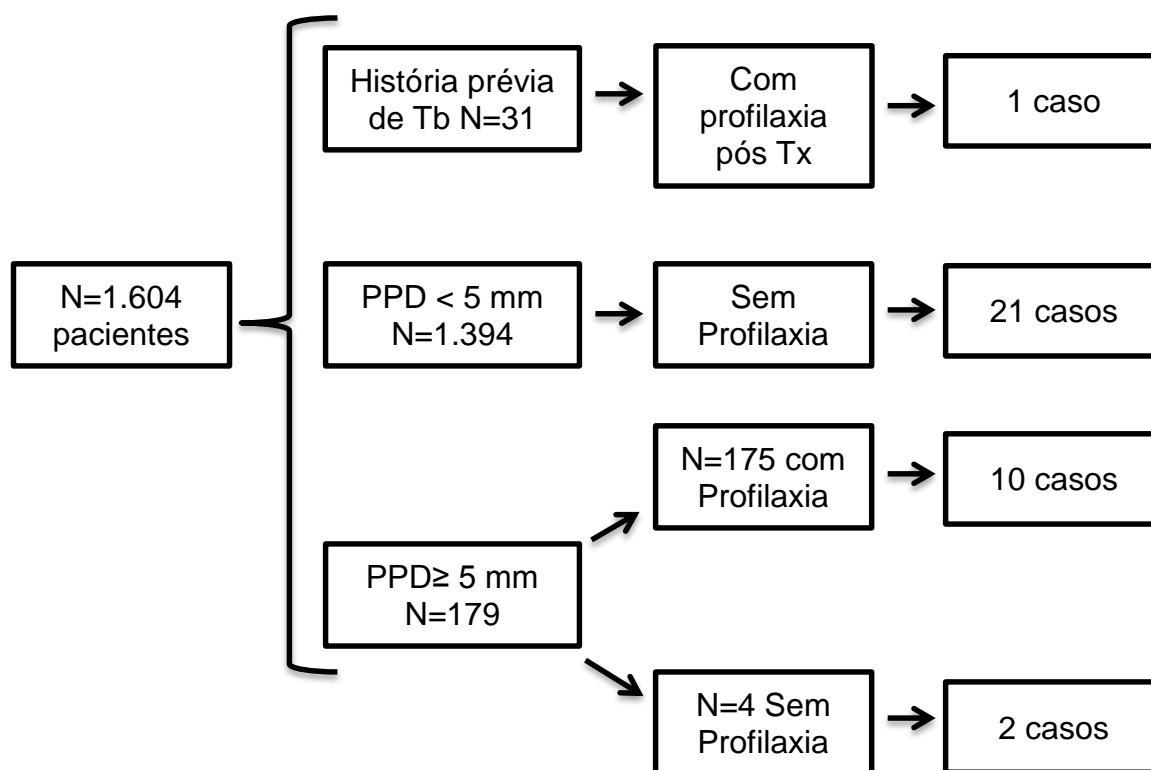
**Figura 1. Casos de doenças tropicais negligenciadas após transplante renal**

**Tabela 4. Características gerais de 1.604 pacientes submetidos a transplante Renal, no período de janeiro de 1994 a novembro de 2014**

	Sem DTNs N =1550	Com DTNs N = 54
<b>Idade média (anos)*</b>	39,4 ± 14,2	39,9 ± 9,8
<b>Sexo</b>		
<i>Masculino</i>	909 (58,7%)	37 (68,5%)
<i>Feminino</i>	641 (41,3%)	17 (31,5%)
<b>Tipo de doador</b>		
<i>Doador Falecido</i>	1.029 (66,4%)	31 (57,4%)
<i>Doador Vivo</i>	521 (33,6%)	23 (42,6%)

DTNs : doenças tropicais negligenciadas; \*Valores expressos como média ± dp;

Dos 1.604 pacientes cujos prontuários foram analisados, 31 tinham história prévia de tuberculose e receberam profilaxia com isoniazida após o Tx. Desse grupo, um paciente apresentou tuberculose após o Tx. Dos 1.573 pacientes restantes, 1.394 apresentavam PPD < 5 mm, não receberam profilaxia, e nesse grupo 21 pacientes apresentaram tuberculose. Os 179 pacientes restantes tinham PPD  $\geq$  5 mm, 175 receberam profilaxia e desses 10 apresentaram tuberculose. Dos quatro pacientes que não receberam profilaxia mesmo com PPD  $\geq$  5 mm, dois desses apresentaram tuberculose (Figura 2). Quando divididos em com e sem profilaxia, dos 206 pacientes que fizeram profilaxia com isoniazida por história prévia de TB e/ou PPD  $\geq$  5 mm, 12 (5,8%) desenvolveram tuberculose e dos 1.398 pacientes que não fizeram profilaxia, 23 pacientes (1,6%) desenvolveram tuberculose. Os casos de tuberculose após o transplante renal estão demonstrados na figura 2.



**Figura 2. Casos de tuberculose após o transplante renal**

Tuberculose foi observada em 34 pacientes com idade média de 41 anos e houve predomínio do sexo masculino (70,6%). Quanto à procedência 22 pacientes (64,7%) eram de Fortaleza. A principal etiologia da insuficiência renal crônica primária foram as glomerulonefrites (38,2%). Outras doenças primárias observadas foram hipertensão arterial (20,6%), hipertensão arterial e diabetes (5,9%), diabetes (2,9%), malária (2,9%), uropatias (2,9%) e em 26,5 % a doença primária era desconhecida. O tempo de diálise antes do Tx variou de 0 a 180 meses, com mediana de 23 meses. Vinte pacientes (58,8%) receberam rim de doador falecido e metade dos pacientes apresentavam mais que 3 *mismatches* na compatibilidade HLA. Apenas um paciente tinha sido submetido a mais de um transplante renal. O tempo entre a realização do transplante e o início dos sintomas variou de 1 a 168 meses com mediana de 25,5 meses. Anticorpos monoclonais ou policlonais, como terapia de indução imunossupressora, foram utilizados em 21 pacientes (61,8%), sendo a timoglobulina o mais utilizado (35,3%), seguido pelo basiliximabe (14,7%) e daclizumabe (11,8%). As principais drogas imunossupressoras em uso no diagnóstico da tuberculose foram: prednisona (55,9%), micofenolato sódico (50%), tacrolimo (41,2%), ciclosporina (26,5%), micofenolato mofetil (20,6%), sirolimo (17,6%), everolimo (8,8%) e azatioprina (5,9%). Rejeição aguda anterior ao quadro de tuberculose foi observada em 15 pacientes (44,1%) e 13 desses foram tratados com pulso de metilprednisolona 1,5 g, um foi medicado com pulso de metilprednisolona mais timoglobulina e outro paciente com pulso metilprednisolona mais OKT3. Três pacientes apresentaram episódio de rejeição aguda durante o quadro de TB. O período entre o episódio de rejeição e o diagnóstico da tuberculose variou de 1 a 196 meses, com mediana de 10,5 meses. Infecções prévias por CMV foram observadas em 5 pacientes (14,7%).

As características gerais dos pacientes com tuberculose pós Tx renal estão descritas na tabela 5.

**Tabela 5. Características gerais de 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal**

	<b>N=34 (100%)</b>
<b>Idade média (anos)*</b>	41,0 ± 12,66
<b>Sexo</b>	
<i>Masculino</i>	24 (70,6%)
<i>Feminino</i>	10 (29,4%)
<b>Procedência</b>	
<i>Fortaleza</i>	22 (64,7%)
<i>Outras cidades do país</i>	12 (35,3%)
<b>Doença primária</b>	
<i>Glomerulonefrites</i>	13 (38,2%)
<i>Indeterminada</i>	09 (26,5%)
<i>Hipertensão Arterial</i>	07 (20,6%)
<i>Hipertensão Arterial e Diabetes</i>	02 (5,9%)
<i>Diabetes</i>	01 (2,9%)
<i>Malária</i>	01 (2,9%)
<i>Uropatias</i>	01 (2,9%)
<b>Tempo de diálise antes do Tx (em meses)**</b>	23,0
<b>Tempo de transplante (em meses)**</b>	25,5
<b>Tipo de doador</b>	
<i>Doador Vivo</i>	14 (41,2%)
<i>Doador Falecido</i>	20 (58,8%)
<b>Total de <i>mismatches</i></b>	
≤3	17 (50%)
>3	17 (50%)
<b>Imunossupressão</b>	
<i>Anticorpos monoclonais ou policlonais como indução</i>	21 (61,8%)
<i>Prednisona</i>	19 (55,9%)
<i>Micofenolato Sódico</i>	17 (50%)
<i>Tacrolimo</i>	14 (41,2%)
<i>Ciclosporina</i>	9 (26,5%)
<i>Micofenolato Mofetil</i>	7 (20,6%)
<i>Sirolimo</i>	6 (17,6%)
<i>Everolimo</i>	3 (8,8%)
<i>Azatioprina</i>	2 (5,9%)
<b>Episódios de rejeição antes da tuberculose</b>	
<i>Não</i>	19 (55,9%)
<i>Sim</i>	15 (44,1%)
<b>Tempo entre a rejeição e a tuberculose (meses)**</b>	10,5

\*Valores expressos como M±DP; \*\* valores expressos como mediana; Tx: transplante;

A localização da tuberculose foi variada. Comprometimento pulmonar isolado foi observado em 13 dos 34 pacientes (38,24%), comprometimento extrapulmonar em 18 pacientes (52,94%) e comprometimento pulmonar e extrapulmonar em 2 pacientes. Em dois pacientes sem comprometimento pulmonar, foram detectadas mais de uma localização extrapulmonar. Em três pacientes não foi possível detectar a localização da TB sendo realizado tratamento empírico. As localizações das infecções por tuberculose estão descritas na tabela 6.

**Tabela 6. Localização da tuberculose ao diagnóstico em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal**

	<b>N</b>	<b>%</b>
Pulmonar *	15	44,12
Extra pulmonar**	18	52,94
Rim transplantado	3	8,82
Pleural	3	8,82
SNC***	3	8,82
Peritoneal	3	8,82
Ganglionar	3	8,82
Óssea	2	5,88
Pericárdica	1	2,94
Urinária	1	2,94
Intestinal	1	2,94
Não determinado	3	8,82

\*Dois pacientes apresentaram tuberculose pulmonar e extrapulmonar \*\* Dois pacientes apresentaram dois locais de comprometimento extrapulmonar \*\*\*SNC: Sistema Nervoso Central

Foram observados 11 casos de dengue confirmados por sorologia, após o transplante renal. Na dengue, a idade variou de 19 a 61 anos com média de  $37,2 \pm 12,8$  anos, sendo 6 pacientes do sexo masculino (54,6%). Quanto à procedência, 6 pacientes (54,6%) eram de Fortaleza. A doença de base da IRC mais comum foram as glomerulonefrites (45,4%). O tempo de diálise antes do Tx variou de zero a 87 meses, com mediana de 14 meses. Sete pacientes (63,6%) receberam rim de doador vivo e 7 pacientes (63,6%) apresentavam mais que 3 *mismatches* na compatibilidade HLA. O tempo entre o Tx e o início dos sintomas variou de 5 dias a 166 meses, com

mediana de 48 meses. Dois pacientes tinham sido submetidos a transplantes prévios e anticorpos monoclonais ou policlonais foram usados, como terapia de indução imunossupressora, em 6 pacientes (54,6%). O esquema imunossupressor em uso no momento da infecção em 45,4% dos pacientes foi a associação de ciclosporina, prednisona e micofenolato mofetil. Quatro pacientes (36,4%) apresentaram a forma hemorrágica e dois desses pacientes apresentaram quadro clínico na primeira semana pós Tx, sugerindo que foram submetidos ao transplante no período de incubação da dengue. O mês mais frequente das infecções foi maio (36,4%). Nenhum paciente apresentou quadro de rejeição aguda ou infecção por CMV antes da dengue. Os dois pacientes (18,2%) que foram transplantados no período de incubação da dengue evoluíram com sangramento em loja renal e foram submetidos a cirurgia para drenagem de hematoma e foi realizada biópsia renal durante a cirurgia, sendo evidenciada rejeição aguda. As características gerais dos pacientes com dengue estão mostradas na tabela 7.



**Tabela 7. Características gerais de 11 pacientes com dengue pós transplante renal**

	<b>N=11 (100%)</b>
<b>Idade média (anos)*</b>	37,2 ± 12,8
<b>Sexo</b>	
<i>Masculino</i>	6 (54,6%)
<i>Feminino</i>	5 (45,4%)
<b>Procedência</b>	
<i>Fortaleza</i>	6 (54,6%)
<i>Outras cidades do país</i>	5 (45,4%)
<b>Doença primária</b>	
<i>Glomerulonefrites</i>	5 (45,4%)
<i>Hipertensão Arterial</i>	1 (9,1%)
<i>Lupus eritematoso sistêmico</i>	1 (9,1%)
<i>Indeterminada</i>	4 (36,4%)
<b>Tempo de diálise antes do Tx (meses)**</b>	14
<b>Tipo de doador</b>	
<i>Doador Vivo</i>	7 (63,6%)
<i>Doador Falecido</i>	4 (36,4%)
<b>Total de mismatches</b>	
≤3	4 (36,4%)
>3	7 (63,6%)
<b>Tempo de transplante (meses)**</b>	48
<b>Imunossupressão</b>	
<i>Anticorpos monoclonais ou policlonais como indução</i>	6 (54,6%)
<i>Cya + Pred + MMF</i>	5 (45,4%)
<i>Cya + Pred + SRL</i>	1 (9,1%)
<i>Tac + Pred + MYF</i>	3 (27,3%)
<i>Tac + MMF</i>	1 (9,1%)
<i>Tac + Dfz + MFY</i>	1 (9,1%)
<b>Tipo da dengue</b>	
<i>Dengue clássica</i>	7 (63,6%)
<i>Dengue hemorrágica</i>	4 (36,4%)

\*Valores expressos como Média ± DP; \*\* valores expressos como mediana;  
 Cya: ciclosporina; Pred: prednisona; MMF: micofenolato mofetil; SRL: sirolimo;  
 Tac: tacrolimo; Dfz: deflazacort; MFY: micofenolato sódico.

Leishmaniose visceral foi observada em seis pacientes. Na leishmaniose visceral, a idade variou de 24 a 63 anos, com média de 39,16 anos, sendo 4 pacientes do sexo masculino (66,6%). Quanto a procedência 50% era da zona urbana. Três pacientes não tinham doença de base conhecida e rins policísticos, glomerulonefrite membranoproliferativa e síndrome de Alport foram as doenças de base dos outros

três pacientes. O tipo sanguíneo mais comum foi o O+ (66,6 %). Apenas um paciente tinha contato conhecido com animal contaminado. O tempo de diálise antes do Tx variou de 17 a 108 meses, com mediana de 31,5 meses. Nenhum paciente tinha sido submetido a transplante prévio. Cinco pacientes (83,3 %) receberam rim de doador falecido. Na compatibilidade HLA, 3 pacientes (50%) apresentavam 5 *mismatches* e os outros três pacientes 4 *mismatches*. O tempo entre o Tx e o início dos sintomas variou de 12 a 118 meses, com mediana de 29,5 meses, e anticorpos monoclonais ou policlonais foram usados como terapia de indução imunossupressora em 4 pacientes (66,6%), sendo o daclizumabe utilizado em 3 pacientes (50%) e timoglobulina em 1 pacientes (16,7%). Três pacientes apresentaram episódio de rejeição aguda antes da LV, sendo todos tratados com pulso de metilprednisolona 1,5g. Citomegalovírus, Bk vírus e tuberculose foram observados em um paciente cada doença, antes do quadro de LV. Quatro pacientes (66,7%), apresentaram recidiva ou recaída da doença, com o número de episódios da doença variando de dois a 8 episódios. No total foram analisados 15 episódios da doença nos 6 pacientes. As características gerais dos pacientes com LV estão descritas na tabela 8.

**Tabela 8. Características gerais dos 6 pacientes com quadro de leishmaniose visceral pós transplante renal**

	Pacte 1	Pacte 2	Pacte 3	Pacte 4	Pacte 5	Pacte 6
<b>Idade</b>	52	63	29	30	24	37
<b>Sexo</b>	M	F	M	M	F	M
<b>Procedência</b>	Rural	Rural	Urbana	Rural	Urbana	Urbana
<b>Doença Primária</b>	Indet	Indet	Indet	Rins Policísticos	GNMP	Síndrome Alport
<b>Tipo sanguíneo</b>	A+	A+	O+	O+	O+	O+
<b>Epidemiologia</b>	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
<b>Tempo de diálise (meses)</b>	27	17	108	47	36	36
<b>Transplantes Prévios</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Tipo de doador</b>	DVNR	DF	DF	DF	DF	DF
<b>Compatibilidade HLA (mismatches)</b>	5	5	5	4	4	4
<b>Tempo de Tx (meses)</b>	26	12	101	24	118	33
<b>Imunossupressão inicial</b>	Tac/MMF/Daclizumabe	MFY/Tac/Timo	Pred/Cya/Aza	Tac/MMF/Daclizumabe	Tac/MMF/Daclizumabe	Cya/Pred/MMF
<b>Imunossupressão diagnóstico</b>	Tac/Pred/MMF	Tac/MFY	Pred/Cya/Aza	Tac/MMF	Tac/MMF/Pred	Cya/Pred/MMF
<b>CMV prévio</b>	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
<b>Outras infecções prévias</b>	Tb	Não	Não	BK vírus	Não	Não
<b>Rejeição prévia</b>	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
<b>Recidiva ou recaída</b>	2	0	1	1	7	0

GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; DVNR: doador vivo não relacionado; DF: doador falecido; Tac: tacrolimo; MMF: micofenolato mofetil; MFY: micofenolato sódico; Pred: prednisona; Cya: ciclosporina; Timo: timoglobulina; Aza: azatioprina; indet: Indeterminado; Pacte: paciente; Tx: transplante; HLA: antígeno leucocitário humano; Epidemiologia: contato com animal sabidamente doente.

Hanseníase foi observada em dois pacientes, ambos do sexo masculino, com idades de 38 e 39 anos, procedentes de Fortaleza, com história de DRC causada por hipertensão arterial em 1 e causa indeterminada em outro, em tratamento dialítico durante 15 e 57 meses. Havia realizado transplante renal com doador vivo relacionado HLA idêntico e o outro com doador falecido sem compatibilidade HLA. Nenhum tinha antecedente de transplante prévio. O tempo entre o transplante e o diagnóstico foi de 138 e 60 meses. Não receberam indução com anticorpos monoclonais ou policlonais, nem apresentaram episódios de rejeição aguda ou infecções prévias à hanseníase.

Apresentavam PPD antes do transplante de 10 mm e não reator, sendo realizado profilaxia para tuberculose com isoniazida nos primeiros 6 meses pós transplante no paciente com PPD de 10 mm. Os esquemas imunossupressores em uso na época do diagnóstico eram tacrolimo + azatioprina + prednisona e ciclosporina + prednisona + sirolimo.

O paciente com quadro de estrogiloidíase disseminada era do sexo masculino, 66 anos, procedente de Lavras da Mangabeira, cidade de zona rural. Tinha como doença renal primária a doença renal policística, estava em tratamento dialítico há 2 anos. Foi submetido a transplante renal com doador falecido, sem compatibilidade HLA. Não havia realizado transplante prévio. O tempo entre o transplante e o início dos sintomas da infecção foi de 32 dias. Recebeu timoglobulina como terapia de indução imunossupressora. Não apresentou episódios de rejeição aguda antes da infecção. O esquema imunossupressor em uso era tacrolimo e everolimo.

## **5.2 Manifestações clínicas**

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos 34 pacientes com tuberculose foram: febre (76,5%), perda de peso (58,8%), tosse (44,1%), dispneia (29,4%), dor torácica (17,6%), anorexia (14,7%), desorientação (8,8%), dor cervical (8,8%), cefaleia (8,8%), hematúria (5,9%), hemoptise (5,9%), adenomegalia (5,9%), crepitações pulmonares (2,9%), dor abdominal (2,9%), massas abdominais (2,9%), hemorragia digestiva alta (2,9%), ascite (2,9%), calafrios (2,9%), astenia (2,9%) e diarreia (2,9%), conforme descrito na tabela 9.

**Tabela 9. Sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal**

	<b>N</b>	<b>%</b>
Febre	26	76,5
Perda de peso	20	58,8
Tosse	15	44,1
Dispneia	10	29,4
Dor torácica	6	17,6
Anorexia	5	14,7
Desorientação	3	8,8
Dor cervical	3	8,8
Cefaleia	3	8,8
Hematúria	2	5,9
Hemoptise	2	5,9
Adenomegalia	2	5,9
Crepições pulmonares	1	2,9
Dor abdominal	1	2,9
Massas abdominais	1	2,9
Hemorragia digestiva alta	1	2,9
Ascite	1	2,9
Calafrios	1	2,9
Astenia	1	2,9
Diarreia	1	2,9

Nos casos de dengue, os principais sinais e sintomas foram mialgia (100%), cefaleia (100%), febre (91%), artralgia (36%), manifestações hemorrágicas (27%), dor retro orbitária (27%), *rash* (18%), ascite (18%), diminuição do volume urinário (18%), como descrito na tabela 10.

**Tabela 10. Sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico em 11 pacientes com dengue pós transplante renal**

	<b>N</b>	<b>%</b>
Mialgia	11	100
Cefaleia	11	100
Febre	10	91
Artralgia	4	36
Manifestações hemorrágicas	3	27
Dor retro orbitária	3	27
Rash	2	18
Ascite	2	18
Diminuição do volume urinário	2	18

Os principais sinais e sintomas apresentados nos 17 episódios de LV foram esplenomegalia (100%), febre (96,2%), mialgia (90,6%), emagrecimento (85,7%), conforme mostrado na tabela 11.

**Tabela 11. Sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico em 6 pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal**

	<b>Febre</b>	<b>Mialgia</b>	<b>Emagrecimento</b>	<b>Esplenomegalia</b>
<b>Paciente 1</b>				
Inf1	Sim		Sim	Sim
Inf2			Sim	Sim
Inf3	Sim	Sim		Sim
<b>Paciente 2</b>				
Inf	Sim		Sim	Sim
<b>Paciente 3</b>				
Inf1	Sim	Sim	Sim	Sim
Inf2	Sim		Sim	Sim
<b>Paciente 4</b>				
Inf1	Sim	Sim	Sim	Sim
Inf2	Sim		Sim	Sim
<b>Paciente 5</b>				
Inf1	Sim		Sim	Sim
Inf2	Sim	Sim		Sim
Inf3	Sim		Sim	Sim
Inf4	Sim			Sim
Inf5	Sim	Sim		Sim
Inf6			Sim	Sim
Inf7				Sim
Inf8		Sim		Sim
<b>Paciente 6</b>				
Inf1	Sim			Sim

Inf: episódios de infecção

Os pacientes com hanseníase tinham como sintomas lesões de pele. Um dos pacientes apresentava manchas hipercrômicas em região dorsal e o outro apresentou lesões papuloeritematosas em extremidades e tronco.

O paciente com estrogiloidíase disseminada apresentou adinamia, astenia, hiporexia, náuseas, vômitos, dor abdominal em região epigástrica, fezes escurecidas, palidez cutâneo mucosa e desidratação.

### **5.3 Exames Laboratoriais**

Os pacientes com quadros de tuberculose apresentaram, antes da infecção, níveis de hemoglobina =  $10,36 \pm 2,27$ g/dL, hematócrito =  $31,76 \pm 6,8\%$ , leucócitos =  $7.363,24 \pm 3123,46 / \text{mm}^3$  e plaquetas =  $224.091 \pm 117.818,7 / \text{mm}^3$ . Durante a infecção, os menores níveis apresentados fora, hemoglobina =  $8,93 \pm 2,02$  g/dL, hematócrito =  $27,86 \pm 6,38\%$ , leucócitos =  $4.746,65 \pm 2.349,56 / \text{mm}^3$  e plaquetas =  $174.185,30 \pm 92.823,21 / \text{mm}^3$ . A comparação da distribuição desses parâmetros laboratoriais antes da infecção e o valor mínimo observado durante a infecção mostra diferença significativa em relação aos níveis de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas ( $p < 0,001$ ). Os valores e comparações estão descritos na tabela 12.

**Tabela 12. Comparação dos valores hematimétricos, antes e durante o quadro de tuberculose pós transplante renal**

	Valores prévios		Menor valor na infecção		p
	Média ± dp	Mediana	Média ± dp	Mediana	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	10,36 ± 2,27	10,15	8,93 ± 2,02	8,51	< 0,001
<b>Hematócrito (%)</b>	31,76 ± 6,8	32,05	27,86 ± 6,38	26,20	< 0,001
<b>Leucócitos (/mm<sup>3</sup>)</b>	7.363,24 ± 3.123,46	7028	4.746,65 ± 2.349,56	4.220	< 0,001
<b>Plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b>	224.091,18 117.818,68	±216.250	174.185,29 ± 92.823,21	58.500	< 0,001

\*dp : desvio padrão

Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) observados no diagnóstico da infecção foram de 35,76 ± 48,60 UI/L e 37,74 ± 49,97 UI/L, respectivamente, e os valores mais elevados encontrados durante a infecção foram 90,65 ± 76,49 UI/L e 77,09 ± 77,35 UI/L. A comparação desses valores no momento do diagnóstico da infecção com o valor máximo observado durante o tratamento da infecção mostra diferença significativa em relação aos níveis de ALT (p< 0,001) e AST (p< 0,001), como descrito na tabela 13.

**Tabela 13. Comparação entre os valores da ALT e AST no diagnóstico e o valor máximo durante o quadro de tuberculose pós transplante renal**

	Valores prévios		Maior valor na infecção		p
	Média ± dp	Mediana	Média ± dp	Mediana	
<b>ALT (UI/L)</b>	35,76 ± 48,60	24,50	90,65 ± 76,49	65,50	< 0,001
<b>AST (UI/L)</b>	37,74 ± 49,97	24,00	77,09 ± 77,35	51,50	< 0,001

\*AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase



As principais alterações laboratoriais na dengue foram: trombocitopenia com plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> em 7 pacientes (63,3%), leucopenia com leucócitos abaixo de 3.000/mm<sup>3</sup> em 5 pacientes (45,5%), anemia com hematócrito abaixo de 35% em 4 pacientes (36,4%), aumento dos níveis de AST e ALT acima de 45 UI/L em 5 pacientes (45,5%), hipoalbuminemia com níveis de albumina menor que 3,5 g/dl em 4 pacientes (36,4%), como descrito na tabela 14.

**Tabela 14. Alterações laboratoriais em 11 pacientes com dengue pós transplante renal**

	N	%
Trombocitopenia < 100.000 / mm <sup>3</sup>	7	63,6
Leucopenia < 3000 / mm <sup>3</sup>	5	45,5
Anemia Htc < 35%	4	36,4
Aumento de AST > 45IU/L	5	45,5
Aumento de ALT > 45 IU/L	5	45,5
Anticorpos IgM +	11	100
Anticorpos IgG+	6	54,5
Hipoalbuminemia < 3,5 g/dl	4	36,4

\*AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; Htc: hematócrito

Nos pacientes com leishmaniose visceral os exames laboratoriais prévios ao início da infecção evidenciaram Htc = 34,32 ± 6,39% (variação 26,6-43,9%), Hb = 11,13 ± 2,1 g/dL (variação 8,4-14,6 g/dL), leucócitos = 5.153,53 ± 1.937,77 / mm<sup>3</sup> (variação 3.050-9.140 / mm<sup>3</sup>) e plaquetas = 170.923,53 ± 45.646,05 / mm<sup>3</sup> (variação 108.000-249.000/mm<sup>3</sup>). Durante a internação os valores mínimos foram Htc = 24,75 ± 3,93% (variação 18-31,6%), Hb = 7,93 ± 1,39g/dL (variação 5,76-10,5g/dL), leucócitos = 1.558,76 ± 317,08 / mm<sup>3</sup> (variação 965-2010 / mm<sup>3</sup>) e plaquetas = 70.535,29 ± 32.675,10 / mm<sup>3</sup> (variação 16.000-127.000 / mm<sup>3</sup>). Quando comparados os valores hematimétricos antes e durante a LV, foi observada diferença significativa em relação aos níveis de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas (p <

0,001). Os valores, médias, desvios-padrão e medianas dos exames laboratoriais dos pacientes com LV estão resumidos nas Tabelas 15 e 16.

**Tabela 15. Valores hematimétricos antes e durante infecção por leishmaniose visceral pós transplante renal**

Variáveis	Valores Prévios				Menores valores durante a Inf			
	Hb* (g/dL)	Htc** (%)	Leuco (/mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	Hb* (g/dL)	Htc** (%)	Leuco (/mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )
<b>Pacte 1</b>								
Inf1	13,2	38,6	7.860	210.000	7,60	23,7	1.870	52.900
Inf2	10,7	30,5	4.230	161.000	7,96	23,7	1.660	80.700
Inf3	10,9	38,6	4.100	113.000	6,99	25,2	1.400	20.400
<b>Pacte 2</b>								
Inf	13,4	42,2	5.080	196.000	10,5	30,8	1.330	32.200
<b>Pacte 3</b>								
Inf1	13,0	37,4	8.140	113.000	8,02	24,9	1.530	43.700
Inf2	13,7	41,7	4.040	108.000	9,01	28,6	1.130	16.000
<b>Pacte 4</b>								
Inf1	10,1	30,5	3.670	239.000	8,27	25,4	1.970	47.700
Inf2	9,6	30	4.790	215.000	7,8	24,8	2.030	69.700
<b>Pacte 5</b>								
Inf1	12,3	38,2	3.700	157.000	10,5	31,6	1.750	97.400
Inf2	14,6	43,9	7.980	207.000	9,2	28,2	1.630	124.000
Inf3	13,4	43,3	6.060	212.000	7,5	23,2	1.760	127.000
Inf4	8,8	27,8	3.800	249.000	6,0	18,4	1.510	95.000
Inf5	8,4	26,8	3.720	155.000	5,76	18,0	965	87.200
Inf6	10,6	32,2	3.400	157.000	8,8	26,5	2.010	67.400
Inf7	9,13	26,6	3.050	122.000	6,5	20,4	1.170	83.300
Inf8	8,5	28,0	9.140	130.700	7,9	27,0	1.374	94.000
<b>Pacte 6</b>								
Inf1	8,92	27,1	4.850	161.000	6,42	20,4	1410	60.500

Inf: episódios de Infecção; \*Hb: hemoglobina; \*\* Htc: hematócrito; leuco: leucócitos; Pacte: paciente

**Tabela 16. Comparação dos valores hematimétricos antes e durante a leishmaniose visceral pós transplante renal**

	Valores prévios		Menor valor na infecção		P
	Média ± dp*	Mediana	Média ± dp*	Mediana	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	11,13 ± 2,1	10,70	7,93 ± 1,39	7,90	< 0,001
<b>Hematócrito (%)</b>	34,32 ± 6,39	32,20	24,75 ± 3,93	24,90	< 0,001
<b>Leucócitos (/mm<sup>3</sup>)</b>	5.153,53 ± 1937,77	4.230	1.558,76 ± 317,08	1530	< 0,001
<b>Plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b>	170.923,53 ± 45.646,05	161.000	70.535,29 ± 32.675,10	69.700	< 0,001

Os pacientes com hanseníase apresentavam antes do quadro infeccioso Hb = 14,9 g/dL e 13 g/dL, Htc = 43,5% e 39,6% e plaquetas = 214.000 / mm<sup>3</sup> e 332.000 / mm<sup>3</sup> e não houve alterações significativas durante a infecção.

O paciente com quadro de estrogiloidíase disseminada apresentava antes do quadro da infecção Hb = 10,7 g/L, Htc = 35%, leucócitos = 6.310 / mm<sup>3</sup>, plaquetas = 293.000 / mm<sup>3</sup>, sódio = 139 mEq/L e potássio = 5,1 mEq/L, ALT E AST normais. Ao início do quadro clínico Hb = 9,2 g/L, Htc = 29,2%, leucócitos = 6.719 / mm<sup>3</sup>, plaquetas = 230.100 / mm<sup>3</sup>, sódio = 139 mEq/L, potássio = 5,9 mEq/L, AST = 79 UI/L, ALT = 72 UI/L. Durante a internação, evoluiu com quadro séptico evoluindo ao óbito.

## 5.4 Evolução da função renal

Nos pacientes com quadro de tuberculose foram observados valores de creatinina antes da infecção variando de 0,9 a 3,5 mg/dL, com média de  $1,75 \pm 0,69$  mg/dL e mediana de 1,50 mg/dl. No início do diagnóstico da TB, antes do tratamento, a creatinina sérica variou de 1,0 a 6,5 mg/dL, com média de  $2,56 \pm 1,64$  mg/dL e mediana de 1,7 mg/dL; durante a infecção variou de 1,2 a 11 mg/dL com média de  $3,81 \pm 2,91$  mg/dl e mediana de 2,4 mg/dL. Três meses após o término do tratamento, observou-se que 5 pacientes (14,7%) haviam evoluído com perda do enxerto e outros dois (5,9%) foram a óbito. Nos 27 pacientes que permaneceram com enxerto renal funcionante no terceiro meses após o término do tratamento da TB, os níveis séricos de creatinina variaram de 0,9 a 3,9 mg/dL, com média de  $1,67 \pm 0,66$  mg/dL e mediana de 1,5 mg/dL. Para calcular a média da TFG após o terceiro mês foi considerado uma TFG de 10 ml/min para os três pacientes que se encontravam em terapia renal substitutiva e que tinham TFG anterior maior que 10ml/min e excluídos os dois pacientes foram a óbito. Assim, as taxas de filtração glomerular apresentaram média de  $51,26 \pm 23,54$  ml/min e mediana de 51,79 ml/min antes da TB; média de  $39,16 \pm 21,37$ ml/min com mediana de 43,35 ml/min no diagnóstico antes de iniciar o tratamento para TB; média de  $29,42 \pm 18,38$  ml/min e mediana de 24,69 ml/min durante a infecção e média de  $46,09 \pm 26,95$  ml/min com mediana de 44,55 ml/min no terceiro mês após o término do tratamento. Os testes de comparação da distribuição da creatinina antes da TB, a do diagnóstico, a máxima durante a TB e a creatinina no 3º mês após o término do tratamento, mostraram diferença significativa ( $p < 0,001$ ) quando comparado as médias de creatinina antes e no diagnóstico, antes e na máxima durante a TB, no diagnóstico e na máxima durante a TB e, finalmente, entre as médias máxima durante a TB e no 3º mês após o término do tratamento. Não

foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparado os valores de creatinina antes da TB e no 3º mês do término do tratamento ( $p = 0,700$ ). Quando avaliada a TFG, foi observada diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre as médias de TFG antes e a mínima durante a TB. Diferença também foi observada entre as médias de TFG antes da TB e no diagnóstico ( $p = 0,029$ ), TFG do diagnóstico e a mínima da TB ( $p = 0,048$ ) e a TFG mínima da TB e após 3º mês ( $p = 0,003$ ). Entretanto, não foi observada diferença entre a TFG antes da TB e do 3º mês ( $p = 0,379$ ). Os valores das creatininas e TFG estão descritas na tabela 17, e as do teste da comparação da distribuição da creatinina e TFG nas tabelas 18 e 19. As figuras 3 e 4 demonstram a evolução da creatinina e TFG durante a infecção por TB.

**Tabela 17. Avaliação da função renal dos 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal**

Pacientes	Cr antes (mg/dL)	Cr max (mg/dL)	Cr após (mg/dL)	TFG antes (mL/min)	TFG min (mL/min)	TFG após (mL/min)
1	1,5	3,8	2,7	55,38	18,94	28,10
2	3	7,2	7,2*	17,94	6,53	6,53*
3	2,5	5,3	2,8	28,97	12,17	25,42
4	1	1,2	1,1	59,71	48,38	53,49
5	1,6	2,7	1,4	37,39	20,44	43,62
6	1,3	2,3	2,0	62,11	32,15	37,78
7	1	1,8	0,9	59,91	30,4	67,65
8	1,3	2	1,7	67,16	40,85	49,28
9	1,1	1,7	1,5	76,94	46,56	53,79
10	1,5	2,1	1,6	61,64	41,81	57,22
11	2	10,4	2,3	40,16	5,99	34,18
12	1,3	1,7	1,3	67,16	49,28	67,16
13	1,5	2,5	1,7	38,46	21,33	33,29
14	1,7	11	11*	48,99	5,68	5,68*
15	1,2	1,9	1,3	73,66	43,35	67,16
16	1	1,5	1,4	67,06	42	45,48
17	1,4	3,1	1,7	45,75	18,28	36,57
18	2,3	10	1,8	32,21	6	43,39
19	2,3	4,6	6,4*	38,34	17,23	10,00*
20	3,3	6,1	1,8	23,51	11,57	47,32
21	2,7	4,3	4,3*	20,08	11,73	10,00*
22	1,6	1,7	1,3	60,14	56,07	76,42
23	3,5	3,9	3,9	20,33	17,94	17,94
24	2,8	10,5	**	24,37	5,3	**
25	1,1	1,6	1,2	78,41	50,88	70,92
26	1,4	1,5	1,3	54,58	50,4	59,45
27	2	5,3	2,2	40,85	13,27	36,6
28	1,1	1,5	1,1	76,26	53,32	76,26
29	0,9	1,6	0,9	137,72	70,9	137,72
30	1,3	1,7	1,2	62,89	46,15	68,98
31	2	3,6	**	37,93	19,25	**
32	2,1	2,2	1,6	29,59	28,05	40,5
33	1,8	1,7	1,4	42,66	45,57	57,02
34	1,5	5,4	5,9*	55,09	12,56	10,00*

\*Em hemodiálise, \*\* óbito. TGF: Taxa de filtração glomerular, Cr: Creatinina, máx: máxima durante infecção, min: mínima durante a infecção

**Tabela 18. Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da creatinina antes, no diagnóstico, máxima e no 3º mês após a tuberculose pós transplante renal**

	Média ± dp*	Mediana	Média ± dp*	Mediana	p
Cr antes vs. Cr diag	1,75 ± 0,69	1,50	2,56 ± 1,64	1,70	< 0,001
Cr diag vs. Cr máx	2,56 ± 1,64	1,70	3,81 ± 2,91	2,40	< 0,001
Cr antes vs. Cr máx	1,75 ± 0,69	1,50	3,81 ± 2,91	2,40	< 0,001
Cr antes vs. Cr após	1,75 ± 0,69	1,50	1,67 ± 0,66	1,50	0,700
Cr máx vs. Cr após	3,81 ± 2,91	2,40	1,67 ± 0,66	1,50	< 0,001

\*dp: Desvio Padrão; Teste t-Student, teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, Cr: Creatinina (mg/dL), máx: máxima, diag: no diagnóstico antes de iniciar o tratamento

**Tabela 19. Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da taxa de filtração glomerular antes, mínima e no 3º mês após a tuberculose pós transplante renal**

	Média ± dp	Mediana	Média ± dp	Mediana	p
TFG antes vs. TFG diag	51,26 ± 23,54	51,79	39,16 ± 21,37	43,35	0,029
TFG diag vs. TFG min	39,16 ± 21,37	43,35	29,42 ± 18,38	24,69	0,048
TFG antes vs. TFG min	51,26 ± 23,54	51,79	29,42 ± 18,38	24,69	< 0,001
TFG antes vs. TFG após	51,26 ± 23,54	51,79	46,09 ± 26,95	44,55	0,379
TFG min vs. TFG após	29,42 ± 18,38	24,69	46,09 ± 26,95	44,55	0,003

\*dp: Desvio Padrão, Teste t-Student, teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, TFG: Taxa de filtração glomerular (mL/min), min: mínima

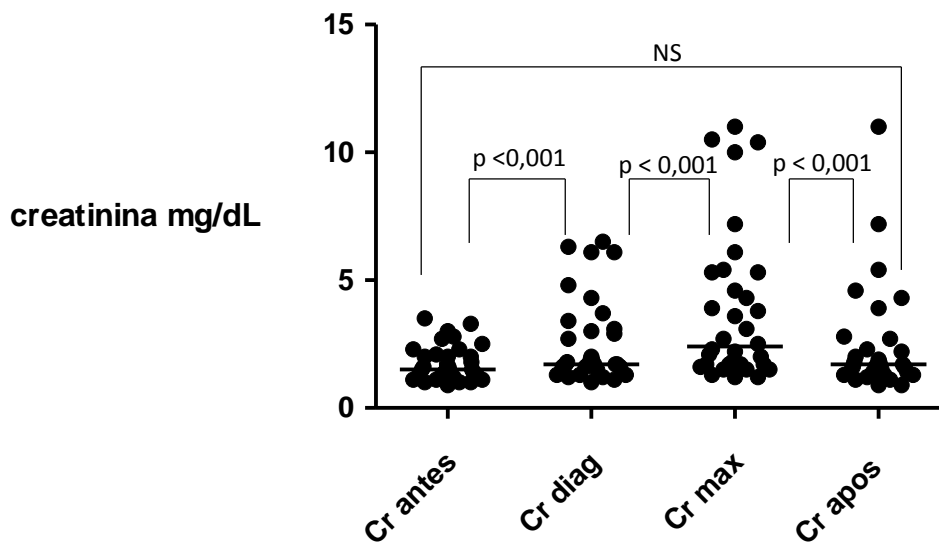


Figura 3. Evolução dos níveis de creatinina (Cr) em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal

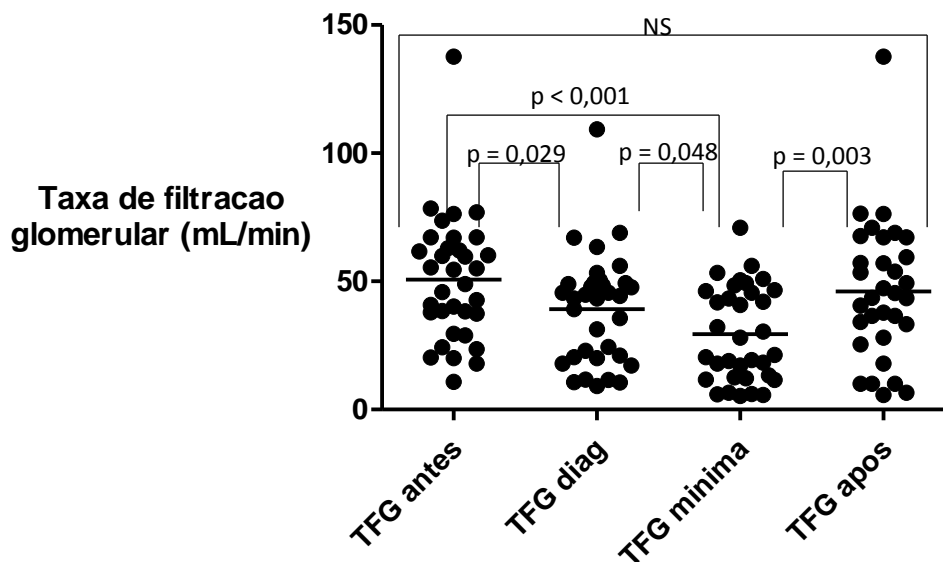


Figura 4. Evolução dos níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) em 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal



Nos pacientes acometidos pela dengue foram observados valores de creatinina antes da infecção variando de 0,9 a 3,7 mg/dL, com média de  $1,70 \pm 1,01$  mg/dL e mediana de 1,2 mg/dL. Durante a infecção, os valores máximos de creatinina variaram de 1,0 a 6,5 mg/dL, com média de  $2,85 \pm 2,09$  mg/dL e mediana de 1,4 mg/dL e após a infecção variaram de 0,9 a 2,8 mg/dl, com média de  $1,43 \pm 0,61$  mg/dL e mediana de 1,30 mg/dL. Dois pacientes, após 3 meses da infecção, encontravam-se em terapia renal substitutiva, um por nefrectomia do enxerto devido a sangramento grave durante o episódio de dengue, e outro paciente, que já apresentava nefropatia crônica do enxerto antes da dengue, evoluiu com piora da função renal durante a dengue e perda do enxerto. Os valores da TFG variaram antes da infecção de 19,83 a 85,73 mL/min, com média de  $55,85 \pm 24,05$  mL/min e mediana de 65,27 mL/min, durante a infecção de 9,42 a 72,02 mL/min, com média de  $41,05 \pm 25,57$  mL/min e mediana de 54,34 mL/min, e após a infecção de 9,42 a 85,5 mL/min, com média de  $51,02 \pm 27,36$  mL/min e mediana de 53,21 mL/min. Os valores de creatinina e TFG estão descritos na tabela 20.

**Tabela 20. Avaliação da função renal dos 11 pacientes com dengue pós transplante renal**

Pacientes	Cr antes (mg/dL)	Cr máx (mg/dL)	Cr após (mg/dL)	TFG antes (mL/min)	TFG min (mL/min)	TFG após (mL/min)
1	1,2	4,5	0,9	52,11	11,34	72,63
2	1,2	1,3	1,5	72,81	66,39	53,21
3	1,3	1,2	1,6	49,54	54,34	38,99
4	3,7	3,9	1,8	21,56	20,29	49,52
5	0,9	6,5	6,5*	85,73	10	10*
6	3,2	6,1	6,1*	19,83	9,42	9,42*
7	1,1	1,4	1	76,60	57,99	85,50
8	1,0	1,0	0,8	65,27	65,27	84,44
9	1,1	1,2	1,2	79,63	72,02	72,02
10	1,2	1,3	1,3	65,42	59,65	59,65
11	2,8	2,9	2,8	25,83	24,81	25,83

\*Em hemodiálise, TFG: Taxa de filtração glomerular, Cr: Creatinina; máx: máxima durante infecção, min: mínima durante a infecção.

Quando realizado o teste de comparação da distribuição da creatinina antes, a máxima e após 3º mês da dengue e da TFG antes, mínima e no 3º mês após a dengue, não foi observada diferença quando comparadas as médias das creatininas antes e máxima da dengue ( $p = 0,074$ ), antes e após a dengue ( $p = 0,598$ ) e as creatininas máxima e após a dengue ( $p = 0,066$ ). O mesmo ocorreu nos testes de comparação da TFG antes e mínima da dengue ( $p = 0,065$ ), antes e após a dengue ( $p = 0,58$ ) e a TFG mínima com aquela após a dengue ( $p = 0,172$ ). As médias, desvios padrões, medianas e teste de comparação dos valores de creatinina e TFG estão descritos nas tabelas 21 e 22. As figuras 5 e 6 demonstram as evoluções da creatinina e TFG durante a dengue.

**Tabela 21. Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da creatinina antes, máxima e no 3º mês após a dengue pós transplante renal**

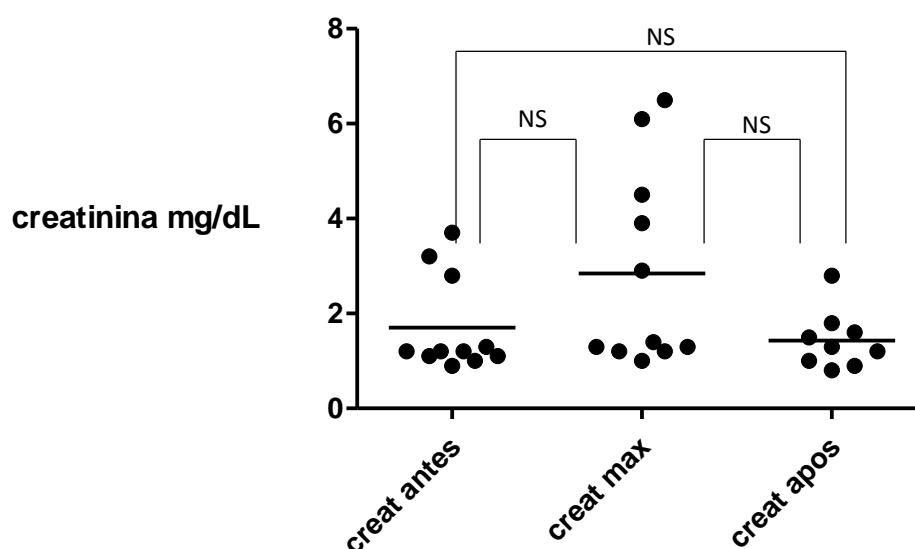
	Média $\pm$ dp*	Mediana	Média $\pm$ dp*	Mediana	p
<b>Cr antes vs. Cr máx</b>	1,70 $\pm$ 1,01	1,20	2,85 $\pm$ 2,09	1,40	0,074
<b>Cr antes vs. Cr após</b>	1,70 $\pm$ 1,04	1,20	1,43 $\pm$ 0,61	1,30	0,598
<b>Cr máx vs. Cr após</b>	2,85 $\pm$ 2,26	1,40	1,43 $\pm$ 0,61	1,30	0,066

\*dp: Desvio Padrão; Teste t-Student, teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, Cr: Creatinina (mg/dL)

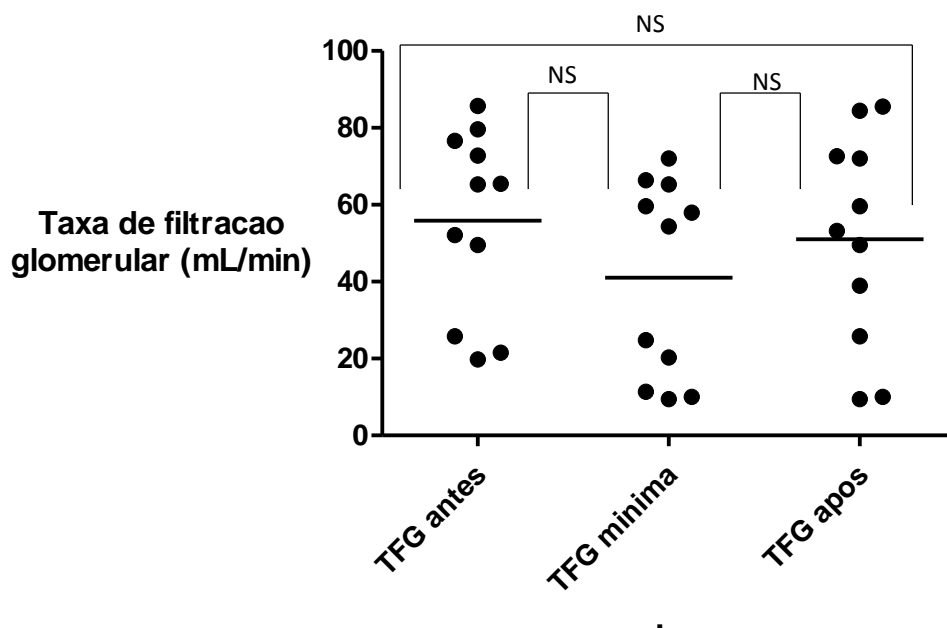
**Tabela 22. Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da taxa de filtração glomerular antes, mínima e no 3º mês após a dengue pós transplante renal**

	Média ± dp*	Mediana	Média ± dp*	Mediana	p
<b>TFG antes vs. TFG min</b>	55,85 ± 24,05	65,27	41,05 ± 25,57	54,34	0,065
<b>TFG antes vs. TFG após</b>	55,85 ± 24,05	65,27	51,02 ± 27,36	53,21	0,580
<b>TFG min vs. TFG após</b>	41,05 ± 25,57	54,34	51,02 ± 27,36	53,21	0,172

\*dp: Desvio Padrão; Teste t-Student, teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, TFG: taxa de filtração glomerular (mL/min), min: mínima durante a dengue.



**Figura 5. Evolução dos níveis de creatinina (Cr) em 11 pacientes com dengue pós transplante renal**



**Figura 6. Evolução dos níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) em 11 pacientes com dengue pós transplante renal**

Nos pacientes com leishmaniose visceral, foram analisados valores séricos de creatinina e TFG em 15 dos 17 episódios, pois um paciente que apresentou dois episódios de LV já se encontrava em terapia renal substitutiva. Foram observados valores de creatinina sérica antes da LV variando de 0,8 a 4,1 mg/dL, com média de  $2,05 \pm 0,82$  mg/dL e mediana de 1,90 mg/dL. No diagnóstico da LV, a creatinina variou de 0,8 a 4,6 mg/dL, com média de  $2,53 \pm 1,23$  mg/dL e mediana de 2,1mg/dL. Os valores máximos de creatinina durante a LV variaram de 1,9 a 5,3 mg/dL, com média de  $3,03 \pm 1,1$  1mg/dL e mediana de 2,40 mg/dL e no 3º mês após a LV de 0,9 a 7 mg/dL, com média de  $2,55 \pm 1,72$  mg/dL e mediana de 1,90 mg/dL. A TFG antes da LV variou de 18,43 a 77 mL/min, com média de  $38,19 \pm 15,12$  mL/min e mediana de 33,57 mL/min, no diagnóstico variou de 15,09 a 77 mL/min, com média de  $33,99 \pm$

18,00 mL/min e mediana de 30,75 mL/min, a mínima durante a LV variou de 12,17 a 37,96 mL/min, com média de  $23,42 \pm 6,55$  mL/min e mediana de 25,19 mL/min e após 3 meses variou de 9,5 a 67,21 mL/min, com média de  $35,10 \pm 15,10$  mL/min e mediana de 34,52 mL/min. Os valores das creatininas e taxas de filtrações glomerulares estão descritas na tabela 23.

**Tabela 23. Avaliação da função renal dos 6 pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal**

	Cr antes (mg/dL)	Cr máx (mg/dL)	Cr após (mg/dL)	TFG antes (mL/min)	TFG min (mL/min)	TFG após (mL/min)
<b>Paciente 1</b>						
Inf1	2,7	4,1	2,5	26,51	16,37	28,97
Inf2	2,2	5,3	2,3	33,57	12,17	31,9
Inf3	2,5	3,3	7,0	28,9	21,03	9,5
<b>Paciente 2</b>						
Inf	0,8	1,9	0,9	77	28,38	67,21
<b>Paciente 3</b>						
Inf1	3,2	5,1	3,7	24,5	16,14	20,75
Inf2	4,1	4,0	5,9	18,43	18,96	12,11
<b>Paciente 4</b>						
Inf1	*	*	*	*	*	*
Inf2	*	*	*	*	*	*
<b>Paciente 5</b>						
Inf1	1,3	2,0	1,5	51,1	31,09	45,34
Inf2	1,5	3,1	1,5	43,3	18,75	45,34
Inf3	1,5	2,4	1,8	43,3	25,19	36,74
Inf4	1,8	2,3	1,9	35,11	26,46	34,52
Inf5	1,8	2,3	1,8	35,11	26,46	36,74
Inf6	2,1	2,7	1,9	29,39	21,99	34,52
Inf7	1,9	2,4	1,7	32,99	25,19	39,25
Inf8	1,9	2,4	2,3	32,99	25,19	27,69
<b>Paciente 6</b>						
Inf1	1,4	2,1	1,5	60,61	37,96	55,97

\*Em hemodiálise; \*\*TFG: taxa de filtração glomerular ; Inf: episódios de Infecção;  
Cr: creatinina ; máx: máxima durante infecção; min: mínima durante infecção.

Quando realizado o teste de comparação das médias das creatininas e TFG antes da LV, no diagnóstico antes de iniciar o tratamento, durante e após a infecção

por LV, foram observadas diferenças significativas entre as médias da creatinina antes e no diagnóstico ( $p = 0,019$ ), entre no diagnóstico e a máxima ( $p = 0,001$ ), entre as médias da creatinina antes e a máxima da LV ( $p < 0,001$ ). No entanto, não houve diferença, entre creatinina antes e após a LV ( $p = 0,092$ ) e entre a creatinina máxima e após a LV ( $p = 0,069$ ). Nas comparações da TFG observou-se diferença significativa entre as médias da TFG antes e no diagnóstico ( $p = 0,041$ ), entre a do diagnóstico e a mínima da infecção ( $p = 0,011$ ), entre a TFG antes e a mínima da LV ( $p < 0,001$ ), entre TFG mínima e após a LV ( $p = 0,002$ ). Da mesma forma, não houve diferença entre TFG antes e após LV ( $p = 0,087$ ). Os valores das médias, desvios padrões, medianas e teste da comparação da creatinina e TFG na LV estão descritas nas tabelas 24 e 25. As figuras 7 e 8 demonstram as evoluções das creatininas e TFG durante a LV.

**Tabela 24. Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da creatinina antes, no diagnóstico, máxima e no 3º mês após a leishmaniose visceral pós transplante renal**

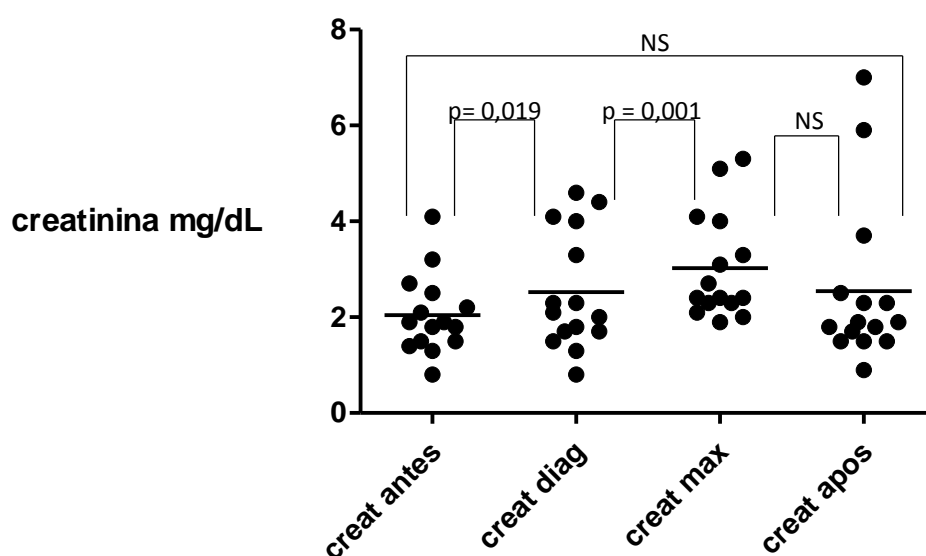
	Média $\pm$ dp*	Mediana	Média $\pm$ dp*	Mediana	p
<b>Cr antes vs. Cr diag</b>	2,05 $\pm$ 0,82	1,9	2,53 $\pm$ 1,23	2,1	0,019
<b>Cr diag vs. Cr máx</b>	2,53 $\pm$ 1,23	2,1	3,03 $\pm$ 1,11	2,4	0,001
<b>Cr antes vs. Cr máx</b>	2,05 $\pm$ 0,82	1,9	3,03 $\pm$ 1,11	2,4	< 0,001
<b>Cr antes vs. Cr após</b>	2,05 $\pm$ 0,82	1,9	2,55 $\pm$ 1,72	2,2	0,092
<b>Cr Max vs. Cr após</b>	3,03 $\pm$ 1,11	2,4	2,55 $\pm$ 1,72	2,2	0,069

\*dp: desvio padrão; Teste t-Student, teste dos postos sinalizados de Wilcoxon; Cr: creatinina (mg/dL); diag: no diagnóstico; máx: máxima

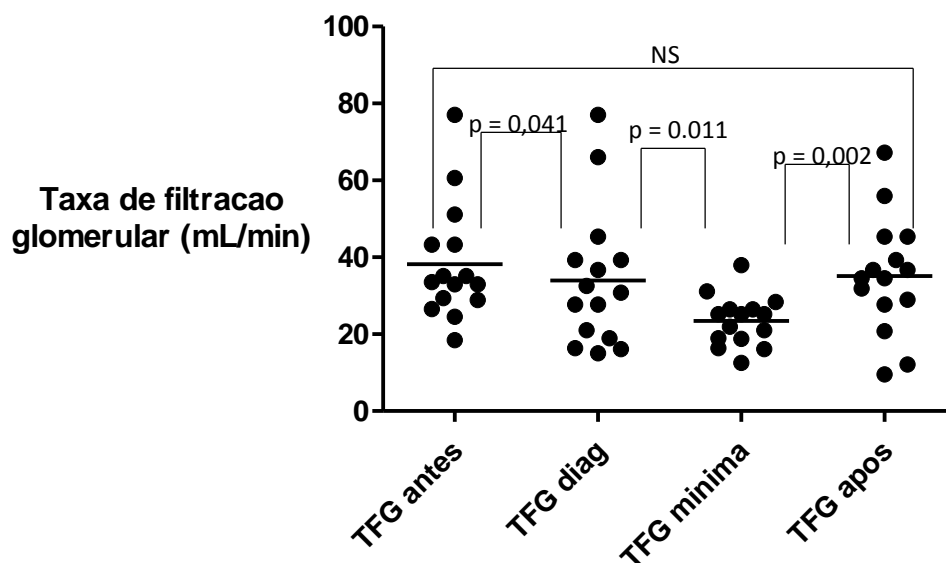
**Tabela 25. Valores descritivos e nível descritivo do teste da comparação da distribuição da taxa de filtração glomerular antes, mínima e no 3º mês após a leishmaniose visceral pós transplante renal**

	Média ± dp*	Mediana	Média ± dp*	Mediana	p
TFG antes vs. TFG diag	38,19 ± 15,12	33,57	33,99 ± 18,00	30,75	0,041
TFG diag vs. TFG min	33,99 ± 18,00	30,75	23,42 ± 6,55	25,19	0,011
TFG antes vs. TFG min	38,19 ± 15,12	33,57	23,42 ± 6,55	25,19	<0,001
TFG antes vs. TFG após	38,19 ± 15,12	33,57	35,1 ± 15,10	34,52	0,087
TFG min vs. TFG após	23,42 ± 6,55	25,19	35,1 ± 15,10	34,52	0,002

\*dp: desvio padrão; Teste t-Student, teste dos postos sinalizados de Wilcoxon; min: mínima



**Figura 7. Evolução dos níveis de creatinina (Cr) em 15 episódios de leishmaniose visceral pós transplante renal**



**Figura 8. Evolução dos níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) em 15 episódios de leishmaniose visceral pós transplante renal**

Dos dois pacientes com quadro de hanseníase, um não apresentou alteração da função renal durante o quadro infeccioso, com creatininas antes, durante e após o quadro infeccioso de 2,4 mg/dL, 2,4 mg/dL e 2,2 mg/dL, respectivamente. O outro paciente apresentou creatinina antes, durante e após o quadro infeccioso de 0,8 mg/dL, 1,3 mg/dL e 0,9 mg/dL, respectivamente. A taxa de filtração glomerular no primeiro paciente era de 30 mL/min antes e durante a infecção e de 33 mL/min após a infecção. No outro paciente a TFG antes da infecção era de 108 mL/min, durante a infecção caiu para 62 mL/min e após a infecção subiu para 94 mL/min.

O paciente com estrogiloidíase disseminada apresentava creatinina antes da infecção de 1,2 mg/dL, no início dos sintomas de 1,3 mg/dL e evoluiu durante a infecção com oligúria e aumento da creatinina até 4,5 mg/dL, necessitando suporte dialítico. Houve melhora da função renal com suspensão do suporte dialítico; porém

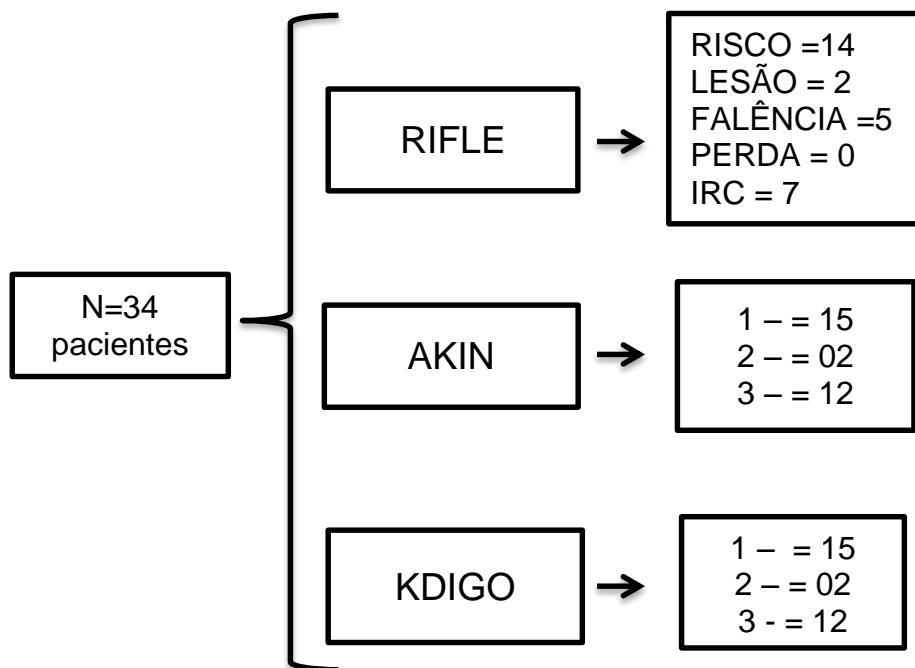


evoluiu com quadro séptico piorando novamente a função renal e reiniciado suporte dialítico até o óbito por septicemia.

## **5.5 Distribuição dos Pacientes, de acordo com as Classificações RIFLE, AKIN e KDIGO**

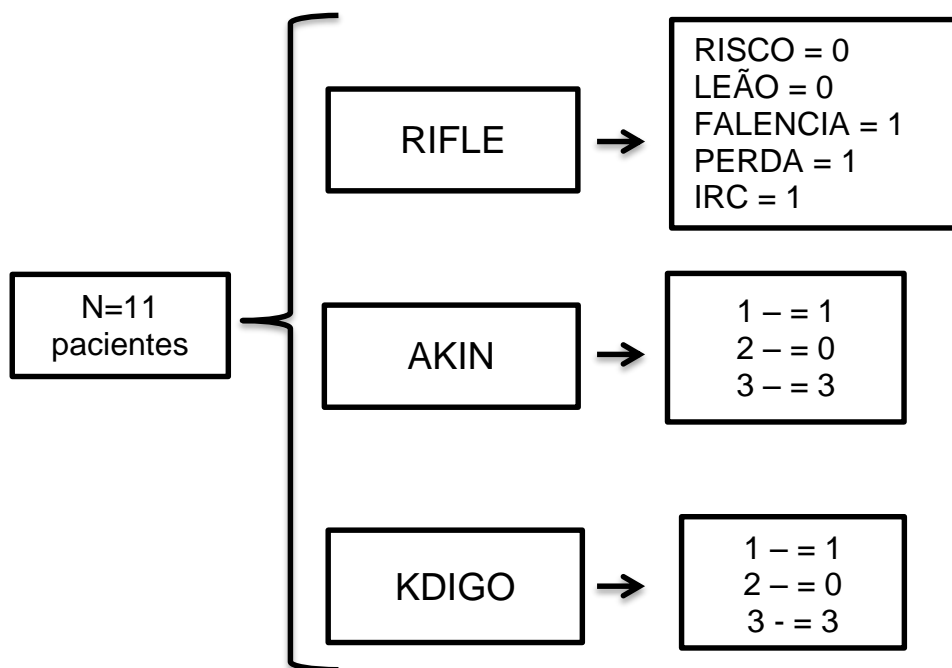
Analisando os valores de creatinina sérica e taxa de filtração glomerular antes e durante a infecção, os pacientes foram classificados quantos aos critérios de RIFLE, AKIN e KDIGO para lesão renal aguda.

Dos 34 pacientes com diagnóstico de tuberculose, 6 não apresentaram critérios de LRA pela classificação RIFLE, 14 foram classificados no grupo risco, dois no grupo lesão, 5 no grupo falência, nenhum no grupo perda e 7 evoluíram com perda do enxerto renal, retornando para hemodiálise. Quando usado a classificação AKIN ou KDIGO, 5 pacientes não apresentaram critérios para LRA, 15 foram classificados como AKIN 1 ou KDIGO 1, dois como AKIN 2 ou KDIGO 2 e 12 pacientes foram classificados como AKIN 3 ou KDIGO 3 (Figura 9).



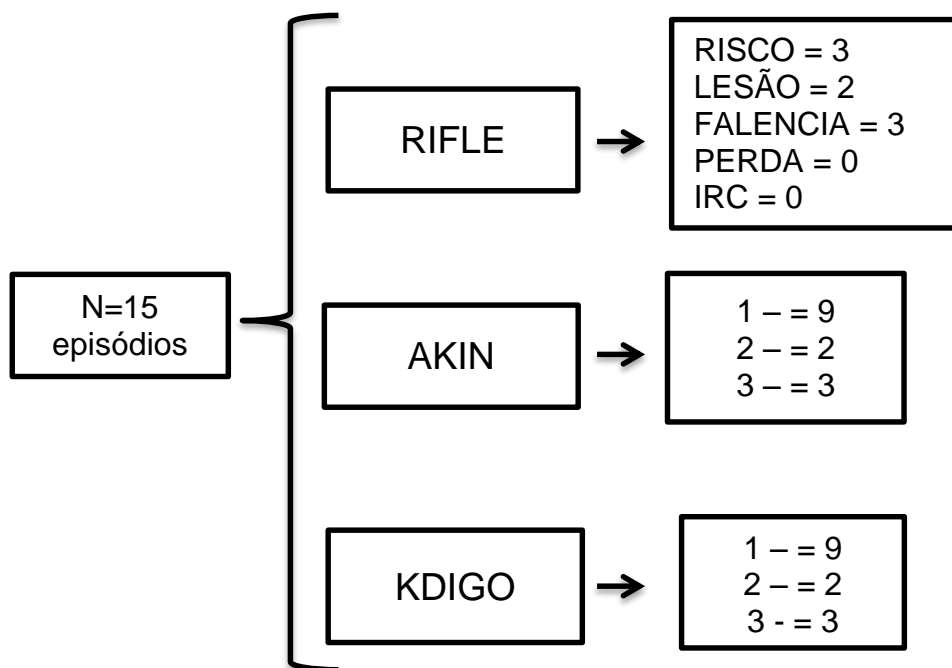
**Figura 9. Distribuição dos pacientes com tuberculose pós transplante renal de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO**

Dos 11 pacientes com diagnóstico de dengue, apenas três pacientes tinham critérios para LRA, segundo a classificação RIFLE, sendo 1 no grupo falência, 1 no grupo perda e 1 evoluiu com perda do enxerto retornando para hemodiálise crônica. Quando classificados pelo AKIN ou KDIGO, 4 pacientes tinham critérios para LRA, sendo 1 paciente no grupo AKIN 1 ou KDIGO 1 e 3 pacientes AKIN 3 ou KDIGO 3. Os quatro pacientes com critérios para LRA apresentavam quadro de dengue hemorrágica. Nenhum paciente com quadro de dengue clássica apresentou critérios para LRA (Figura 10).



**Figura 10. Distribuição dos pacientes com dengue pós transplante renal, de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO**

Na LV, foram analisados 15 dos 17 episódios. Segundo a classificação RIFLE, em 7 episódios não houve critérios para LRA. Os 8 episódios restantes foram distribuídos como risco em 3 pacientes, lesão em 2 pacientes e falência em 3 pacientes. Quando classificados pelos AKIN e KDIGO, em 14 episódios haviam critérios para LRA, apresentando a seguinte distribuição: AKIN 1 ou KDIGO 1 em nove episódios, AKIN 2 ou KDIGO 2 em 2 episódios e AKIN 3 ou KDIGO 3 em 3 episódios (Figura 11).



**Figura 11. Distribuição dos pacientes com leishmaniose visceral pós transplante renal, de acordo com as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO**

Dos dois pacientes com hanseníase um não apresentou critérios para lesão renal aguda, segundo as classificações RIFLE, AKIN ou KDIGO. O outro paciente pode ser classificado, segundo o RIFLE, como risco e nas classificações AKIN e KDIGO como grupo 1.

O paciente com estrogiloidíase disseminada pode ser classificado como falência pelo RIFLE, AKIN 3 e KDIGO 3.

## 5.6 Métodos complementares de diagnóstico e tratamento

Os exames utilizados para o diagnóstico da tuberculose variaram com a localização da infecção. BAAR positivo foi encontrado em 14 pacientes, sendo 7 em secreção pulmonar ou lavado bronco alveolar, 3 na urina, 2 em linfonodos, 1 em líquido pleural e 1 em liquor. Tomografia computadorizada de tórax com achados sugestivos de TB foram observados em 5 pacientes. Níveis elevados de ADA foram observados em 5 pacientes, sendo 2 no líquido pleural, 2 no liquor e 1 no líquido ascítico. Três pacientes apresentaram biópsia de linfonodo compatível com TB. Raio X de tórax, biópsia de rim transplantado, biópsia pleural e tomografia de crânio, com alterações compatíveis com TB, foram observados em 2 pacientes cada exame. Biópsia intestinal, cultura do liquor, biópsia peritoneal e biópsia pulmonar foram compatíveis com TB em 1 paciente cada exame. Os tratamentos realizados foram esquemas terapêuticos com rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RIPE) em 22 pacientes, rifampicina + isoniazida + pirazinamida (RIP) em 11 pacientes e rifampicina + isoniazida + etambutol (RIE) em 1 paciente. A duração do tratamento variou entre 3 a 36 meses, com média de  $12,18 \pm 6,89$  meses. Um paciente, que foi a óbito por infecção respiratória, tratou por apenas 3 meses. Os exames utilizados para o diagnóstico e esquemas terapêuticos utilizados estão resumidos na tabela 26.

**Tabela 26. Diagnóstico e tratamento de 34 pacientes com tuberculose pós transplante renal**

<b>Diagnostico</b>	<b>N=34 (100%)</b>
BAAR	14
TC tórax	5
ADA elevada (liquor, líquido ascítico, líquido pleural)	5
Biópsia de linfonodos	3
Biopsia rim transplantado	2
Biópsia pleural	2
Tomografia de crânio	2
Raio X de tórax	2
Biópsia intestinal	1
Cultura liquor	1
Biopsia peritoneal	1
Biópsia pulmonar	1
<b>Duração do tratamento (em meses)</b>	<b>12,18 ± 6,89</b>
<b>Tratamento</b>	
RIPE	22
RIP	11
RIE	1

RIPE: rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol; RIP: rifampicina + isoniazida + pirazinamida; RIE rifampicina + isoniazida + etambutol.

Todos os pacientes com dengue apresentavam sorologia para dengue com anticorpos IgM positivo. Quatro pacientes, além do IgM, também apresentaram anticorpos IgG positivo. Tratamento de suporte foi realizado em todos os pacientes com dengue.

O diagnóstico de LV foi realizado através da presença de leishmania ao mielograma em 14 episódios e/ou antígeno K39 positivo em 4 episódios. O tratamento foi realizado com ambisome em 8 episódios, anfotericina B em 4 episódios, ambisome e fluconazol em 2 episódios, anfotericina B e glucantime em 1 episódio, anfotericina B e fluconazol em 1 episódio, ambisome e fluconazol e glucantime em 1 episódio (Tabela 27).

**Tabela 27. Diagnóstico e tratamento dos pacientes com leishmaniose pós transplante renal**

	<b>K39</b>	<b>Mielograma</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Paciente 1</b>			
<b>Inf1</b>	Positivo	Ausência de leishmania	Ambisome
<b>Inf2</b>	Positivo	Ausência de leishmania	Ambisome
<b>Inf3</b>	Positivo	Ausência de leishmania	Anfotericina B
<b>Paciente 2</b>			
<b>Inf</b>	Positivo	Presença de leishmania	Ambisome
<b>Paciente 3</b>			
<b>Inf1</b>	*	Presença de leishmania	Anfotericina B
<b>Inf2</b>	*	Presença de leishmania	Anfotericina B
<b>Paciente 4</b>			
<b>Inf1</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome
<b>Inf2</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome
<b>Paciente 5</b>			
<b>Inf1</b>	*	Presença de leishmania	Anfotericina B/ Glucantime
<b>Inf2</b>	*	Presença de leishmania	Anfotericina B
<b>Inf3</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome
<b>Inf4</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome
<b>Inf5</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome/ Fluconazol
<b>Inf6</b>	Negativo	Presença de leishmania	Anfotericina B/ Fluconazol
<b>Inf7</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome Fluconazol
<b>Inf8</b>	*	Presença de leishmania	Ambisome/Fluconazol Glucantime
<b>Paciente 6</b>			
<b>Inf1</b>	Negativo	Presença de leishmania	Ambisome

Inf : episódios de infecção ; \* não realizado ; K39: antígeno K39

Na hanseníase, o diagnóstico foi feito através de biópsia de pele. Um paciente apresentou a forma boderline tuberculóide e o outro a forma virchoviana, ambos com baciloscopia positiva. O tratamento dos dois pacientes foi realizado com dapsona, rifampicina e clofazimina.

No paciente com estrogiloidíase foram visualizados ovos de estrogilóide na biópsia duodenal e larvas de estrogilóide no lavado bronco alveolar. O tratamento foi realizado com ivermectina.

# **DISCUSSÃO**

---

## **6 DISCUSSÃO**

As DNTs são um grupo de doenças tropicais causadas por agentes infecciosos ou parasitas e endêmicas, especialmente entre as populações pobres da África, Ásia e América Latina (MACADO *et al.*, 2009).

As doenças infecciosas estão ganhando importância como causas de morbidade e mortalidade em pacientes que recebem TOS ou TCH. Dentre elas, merecem destaque, principalmente nos países em desenvolvimento, as DTNs (MACHADO *et al.*, 2009; LINDOSO *et al.*, 2009; HOTEZ *et al.*, 2014).

As DTNs que mais têm afetado pacientes que receberam transplante em países em desenvolvimento ou que podem representar risco para pacientes de outras regiões são tuberculose, hanseníase, doença de Chagas, malária, leishmaniose, dengue e febre amarela (MACHADO *et al.*, 2009). As DTNs observadas nesse estudo foram: tuberculose, dengue, leishmaniose visceral, estrongiloidíase disseminada, hanseníase e Chagas agudo. Não foram observados casos de malária ou febre amarela, provavelmente devido ao fato de essas duas últimas doenças não serem endêmicas no estado do Ceará, onde o estudo foi conduzido. Foi observado um caso de doença de Chagas agudo, porém esse caso não pode ser incluído porque o prontuário não foi localizado.

A incidência de tuberculose foi de 2,12 %, semelhante à descrita na literatura de 1,7 a 4,5 % na América Latina (LINDOSO *et al.*, 2009; ROMÃO JR. *et al.*, 2014). Foi a DTN mais frequente nesse estudo. Pacientes de alto risco para tuberculose devem ser submetidos à profilaxia com isoniazida, uma vez que a maioria dos casos



foi ocorreu pela reativação de infecção latente (MATUCK *et al.*, 2004; ROMÃO JR. *et al.*, 2014). Pacientes de alto risco que não são submetidos a profilaxia apresentam maior incidência de TB pós Tx (DE LEMOS *et al.*, 2013). Dos 1.604 prontuários analisados, 210 pacientes apresentavam PPD  $\geq$  5 mm e/ou história prévia de tuberculose e foram considerados pacientes de alto risco para TB, sendo indicado profilaxia para TB nos primeiros 6 meses após o transplante com isoniazida, na dose de 300mg/dia. A prevalência no grupo com PPD  $<$  5mm foi de 21 casos (1,51%). Quatro pacientes com PPD  $\geq$  5mm não receberam profilaxia por falha de prescrição médica e destes, 50% desenvolveram tuberculose pós Tx. A incidência de TB nos pacientes de alto risco para essa doença e que fizeram a profilaxia foi de 5,8 %. Essas incidências sugerem a importância dessa profilaxia, mesmo que sua eficácia seja parcial, pois mesmo com profilaxia, a prevalência de TB no grupo de alto risco com profilaxia foi mais elevada que no grupo de baixo risco. A prevalência de 1,51% no grupo de baixo risco demonstra que PPD  $<$  5mm não exclui o risco de TB, pois o paciente renal crônico pode apresentar anergia ao PPD pelo estado de imunossupressão conferida pela insuficiência renal crônica, semelhante ao que está descrito na literatura (MACHADO *et al.*, 2009).

Foi observada maior incidência de tuberculose entre pacientes do sexo masculino, com idade média de 41 anos semelhante ao que está descrito na literatura (CANET *et al.*, 2011; BODRO *et al.*, 2012; MARQUES *et al.*, 2013).

Na literatura é descrito associação entre o uso de corticoide em baixas doses, como parte do esquema imunossupressor, ou em altas doses, como tratamento de rejeição aguda, e a reativação de TB latente (CANET *et al.*, 2011; MARQUES *et al.*, 2013). Neste estudo, 55,9 % dos pacientes com tuberculose pós transplante faziam uso de corticoide, como parte do esquema imunossupressor, 44,1% usaram pulso

com corticoide para tratar rejeição aguda anteriormente ao quadro de TB e 20,58% não fizeram uso de corticoide. A mudança no esquema imunossupressor da azatioprina para micofenolato foi relatado como fator de risco para TB (KHAIRA *et al.*, 2009), dado esse que não pode ser observado no presente estudo, uma vez que os pacientes fizeram uso de micofenolato desde o início da imunossupressão. Além disso, o uso deste medicamento no esquema imunossupressor padrão do serviço onde o estudo foi realizado, justifica a alta prevalência desta medicação nos pacientes com TB. Não há relatos de correlação entre maior incidência de TB com um esquema específico de imunossupressão. (MARQUES *et al.*, 2013). Quanto aos órgãos atingidos pela TB, o acometimento extrapulmonar é frequente em pacientes transplantados (CANET *et al.*, 2011; MARQUES *et al.*, 2013; BODRO *et al.*, 2012) e no presente estudo 52,94% dos pacientes apresentaram alguma forma de manifestação extrapulmonar da tuberculose.

Dengue é a DNT mais prevalente no Brasil. Há predomínio das formas assintomáticas e oligossintomáticas e apenas uma pequena porcentagem dos casos são diagnosticados (TAN *et al.*, 2005; AZEVEDO *et al.*, 2007). Foi a segunda DTN mais frequente no presente estudo. O aumento na incidência global está relacionado com aquecimento global, modificações nos ecossistemas, urbanização descontrolada e não planejada, migrações urbanas, entre outros (HOTEZ *et al.*, 2014). Os casos ocorreram com maior frequência no mês de maio, durante os surtos epidêmicos da doença no estado do Ceará. A idade média foi 37,2 anos e houve um discreto predomínio no sexo masculino, semelhante ao descrito na literatura (AZEVEDO *et al.*, 2007). O tempo entre a realização do transplante e o início dos sintomas é fator determinante da gravidade da doença, quando a dengue ocorre nas primeiras semanas após o Tx (TAN *et al.*, 2005; TANGNARARATCHAKIT *et al.*, 2012). No

presente estudo as formas mais graves da doença ocorreram em pacientes que transplantaram no período de incubação da doença. A doença se manifestou na primeira semana após o Tx com distúrbios graves de coagulação, sangramentos em sítios cirúrgicos de difícil controle. Nefrectomia do enxerto por sangramento renal incontrolável foi realizada em um paciente e em outro paciente foram necessárias sete intervenções cirúrgicas para drenagem de hematomas em loja do rim transplantado. Em concordância com a literatura, os casos de dengue que ocorreram após o período inicial do transplante foram menos graves, devido ao uso de medicação imunossupressora, que diminui a incidência de formas mais graves da doença, como dengue hemorrágica e síndrome do choque associado a dengue, formas que necessitam de uma resposta imune adequada (RENAUD *et al.*, 2007; TANGNARARATCHAKIT *et al.*, 2012). No presente estudo, dos 11 casos de dengue, 7 apresentaram dengue clássica e 4 a dengue hemorrágica. A alta porcentagem de dengue hemorrágica pode ser devido à alta prevalência de formas assintomáticas e oligossintomáticas não diagnosticadas. Nenhum caso de síndrome do choque associado a dengue foi observado e nenhum dos pacientes evoluiu ao óbito.

A leishmaniose em sua forma visceral foi a terceira DTN mais frequente no presente estudo. Ocorreu predomínio em adultos jovens e do sexo masculino, à semelhança da literatura (OLIVEIRA CM *et al.*, 2008; SIMON *et al.*, 2011; ALVES DA SILVA *et al.*, 2013). Não há relatos na literatura sobre correlação entre a doença primária, tempo de diálise, tipo de doador e compatibilidade HLA com a incidência de LV. Pacientes com fator RH negativo apresentam menor risco para LV (ALVES DA SILVA *et al.*, 2013). O tipo sanguíneo mais comum no presente estudo foi O positivo (66,67%). O tempo entre o transplante e a LV é bastante variado (OLIVEIRA CM *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2010; ALVES DA SILVA *et al.*, 2013) e nesse estudo variou

de 12 a 118 meses, com média de 52,33 meses, sugerindo que a LV pode ocorrer em qualquer período após o transplante, não havendo período de maior risco. ALVES DA SILVA e colaboradores (2013), analisando 20 pacientes com LV pós Tx renal em vários estados brasileiros, observaram uma incidência mais elevada de infecções citomegálicas e bacterianas antes do quadro de LV quando comparado com pacientes transplantados sem LV. No presente estudo, 5 dos seis pacientes (83,3%) apresentaram rejeição ou infecções como CMV, Bk vírus ou tuberculose, o que sugere uma relação entre o estado da imunossupressão, efeitos imunomoduladores das infecções e o desenvolvimento da LV. Recorrência foi relatado em diversos trabalhos (OLIVEIRA CM *et al.*, 2008; SIMON *et al.*, 2011; ALVES DA SILVA *et al.*, 2013). Quatro pacientes (66,6%) apresentaram recorrência, o que sugere ser mais difícil a erradicação da LV em pacientes imunossuprimidos.

A infecção por micobactérias atípicas, incluindo a hanseníase, é rara em transplantados renais (DUTRA *et al.*, 2015). Nesse estudo a hanseníase foi observada em apenas 2 pacientes. Não há relatos na literatura correlacionando a hanseníase com infecções prévias, esquema imunossupressor, ocorrência de episódios de rejeição aguda, tempo de diálise ou tempo de transplante.

Estrongiloidíase em pacientes imunocompetentes é geralmente assintomática, porém em pacientes imunocomprometidos pode evoluir para a síndrome de superinfecção ou disseminação podendo levar ao óbito (GRAVELLONE *et al.*, 2015). Estrongiloidíase disseminada não é frequente após o transplante renal (LE *et al.*, 2014), provavelmente pelo uso de albendazol de rotina nos primeiros dias após o transplante renal. O paciente que desenvolveu estrongiloidíase disseminada fez uso de albendazol 400mg por dia durante 7 dias, na primeira semana após o transplante

e, apesar dessa profilaxia, desenvolveu a doença no 32º pós-operatório, sugerindo um quadro de resistência à medicação utilizada.

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com tuberculose foram febre (76,5%), perda de peso (58,8%) e tosse (44,1%), semelhantes ao de descrito anteriormente em pacientes transplantados renais (CANET *et al.*, 2011; MARQUES *et al.*, 2013). A ampla variedade dos outros sintomas decorre do fato de, em pacientes transplantados, ser mais frequente a forma extrapulmonar (KHAIRA *et al.*, 2009; CANET *et al.*, 2011; MARQUES *et al.*, 2013).

Leishmaniose visceral deve entrar no diagnóstico diferencial de pacientes transplantados com quadro de febre e esplenomegalia (OLIVEIRA CM *et al.*, 2008; SIMON *et al.*, 2011; ALVES DA SILVA *et al.*, 2013). No presente estudo, todos os pacientes apresentavam esplenomegalia e 96,2 % febre.

A hanseníase se caracteriza por lesões cutâneas múltiplas e infiltrativas e, com frequência, cursa com reações imunológicas associadas (DUTRA *et al.*, 2015). Nesse estudo foram observadas lesões semelhantes as descritas acima.

O paciente com quadro de estrogiloidíase apresentou quadro grave da doença, sendo atribuído o comprometimento disseminado ao estado de imunossupressão apresentado, semelhante ao descrito na literatura (ROSEMAN *et al.*, 2013).

Alterações hematológicas são frequentes em pacientes com tuberculose, principalmente na forma disseminada ou em pacientes imunodeprimidos (ACHI *et al.*, 2013). No presente estudo, os pacientes com tuberculose apresentaram, durante a internação, diminuição significativa dos níveis de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas. Os valores de AST e ALT apresentaram aumento significativo, quando os níveis apresentados no início do diagnóstico foram comparados com os

valores máximos apresentados durante o tratamento da TB, sugerindo hepatotoxicidade relacionada ao uso dos tuberculostáticos resultante de lesão hepática direta, semelhante ao descrito na literatura (BODRO *et al.*, 2012; MARQUES *et al.*, 2013).

Na dengue foram observadas alterações hematológicas, sendo as mais comuns a leucopenia e trombocitopenia, elevação das transaminases hepáticas e hipoalbuminemia, semelhantes a descrita na literatura. (TAN *et al.*, 2005; AVEZEDO *et al.*, 2007; PRASAD *et al.*, 2012).

Pancitopenia é frequente na LV e decorre da infiltração da medula óssea pela *Leishmania* (SIMON *et al.*, 2011). Foram observadas alterações importantes nos níveis de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas e a presença de *Leishmania* foi detectada no mielograma em 15 dos 17 episódios (88%). Os dois episódios onde não foi evidenciado leishmania no mielograma apresentavam antígeno K-39 positivo.

O paciente com estrogiloidíase evoluiu com quadro séptico, com alterações laboratoriais comuns a estes quadros sépticos em geral.

O objetivo principal desse estudo foi analisar a ocorrência de lesão renal aguda durante os quadros de doenças tropicais em pacientes transplantados renais. Não foi encontrado na literatura estudos com classificação de LRA associada a doenças tropicais em pacientes transplantados renais.

Pacientes transplantados renais podem ser comparados aos pacientes com rim único, quanto ao risco de lesão renal, e associado ao quadro de imunossupressão crônica, tornam-se mais suscetíveis à lesão renal aguda (MACHADO *et al.*, 2009).

Nos pacientes com tuberculose, os valores de creatinina antes da infecção variaram de 0,9 a 6 mg/dL, sugerindo que não há correlação entre alteração da função

renal e a ocorrência de TB. Antes de iniciar o tratamento para TB, evidenciou-se alteração significativa da função renal, sugerindo que a presença de LRA foi ocasionada pela tuberculose *per se*. Há relatos na literatura que a lesão renal aguda provocada pela na tuberculose pode ser glomerulonefrites, nefrite intersticial aguda e necrose tubular aguda (SRIBDAM *et al.*, 1983; DAHER *et al.*, 2013; CHANG *et al.*, 2014). Nenhum desses relatos são em pacientes transplantados renais. Outros fatores que podem levar a LRA são nefrotoxicidade dos tuberculostáticos e a ocorrência de rejeição celular aguda, devido `a ativação do citocromo p450 induzido pela rifampicina, o que acarreta diminuição dos níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina (KHAIRA *et al.*, 2009; MARQUES *et al.*, 2013). Quando foram comparados os níveis de creatinina e TFG no diagnóstico com os valores máximos e mínimos apresentados durante a TB, evidenciou-se uma piora acentuada da função renal, que pode ser fruto da evolução da infecção até o seu controle e erradicação, ser devido aos efeitos nefrotóxicos da medicação tuberculostática, da ocorrência de rejeição aguda ou da associação entre esses três fatores. Três meses após o término do tratamento da TB ocorreu retorno da função renal para níveis semelhantes aos apresentados antes da infecção. CHANG e colaboradores (2014) relataram, em pacientes não transplantados, que a LRA pode ser uma complicação grave da TB e que, em alguns casos, pode ocasionar lesões renais crônicas. No presente estudo, 5 pacientes evoluíram com perda do enxerto renal e 3 desses pacientes apresentavam creatinina inicial  $\geq 2$  mg/dL, sugerindo a presença de nefropatia crônica do enxerto prévia ao quadro de TB. Quando classificados pelos critérios KDIGO para lesão renal aguda, 29 dos 34 pacientes (85,29%) apresentavam critérios para LRA. Quando realizado o estadiamento, foi observado 15 pacientes no grupo KDIGO 1, 2 pacientes KDIGO 2 e 12 pacientes no grupo KDIGO 3. Esses dados sugerem que é frequente

a ocorrência de LRA em pacientes transplantados renais durante quadro de tuberculose, que o grau de acometimento é variado, não havendo predomínio de alterações mais leves ou mais graves, e que na maioria dos casos ocorre recuperação da função renal após o tratamento da infecção.

Na dengue, a LRA está, na maioria das vezes, associada à hipotensão, rabdomiólise ou hemólise e é autolimitada. (LIZARRAGA *et al.*, 2014). Em pacientes transplantados, o uso de medicação imunossupressora diminui a incidência de formas graves (RENAUD *et al.*, 2007). Foi observado que os pacientes com a forma dengue clássica não apresentaram critérios para LRA em nenhuma das classificações utilizadas nesse estudo. Os quatro pacientes que apresentaram critérios para LRA, apresentavam a forma dengue hemorrágica, sendo os casos mais graves aqueles que ocorreram durante a primeira semana após o transplante renal, semelhante ao descrito na literatura (TAN *et al.*, 2005; AVEZEDO *et al.*, 2007). Quando realizado o estadiamento para LRA, três dos quatro pacientes com LRA apresentavam critérios que os enquadravam nos grupos KDIGO 3. Esses dados sugerem que a LRA não seja frequente na dengue clássica, porém muito frequente na dengue hemorrágica e com predomínio de acometimento renal mais importante.

Na leishmaniose visceral, a LRA é comum e ocorre principalmente por um acometimento pré renal, mas também foram relatados casos de doença glomerular imunomediada, comprometimento intersticial, nefrotoxicidade por drogas e amiloidose renal (NAVARRO *et al.*, 2006; LIMA VERDE *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2008). Foi observado a ocorrência de LRA em 14 dos 15 episódios analisados. O único episódio que não apresentou critérios para LRA apresentava creatinina inicial de 4,1 mg/dL e diagnóstico prévio de nefropatia crônica do enxerto. O aumento nos níveis de creatinina no momento do diagnóstico, quando comparado com os níveis



iniciais, sugere que a LRA foi acarretada pela infecção. Da mesma forma, os valores máximos da creatinina durante o tratamento sugerem que a LRA se deve não apenas a infecção, mas também ao uso de medicações sabidamente nefrotóxicas, como anfotericina B e anfotericina B lipossomal (ambisome) usadas no tratamento. No transplante renal podem ocorrer desde quadro pré renal até graus diversos de disfunção do enxerto (SIMON *et al.*, 2011). Na LV, classificação KDIGO mostrou um predomínio do grupo KDIGO 1, sugerindo um acometimento mais leve. Embora os valores da creatinina sérica não tenham diferido durante e após a infecção, a elevação significativa na TFG sugere que possa ocorrer uma recuperação parcial da função renal.

Na hanseníase, o desenvolvimento de LRA é multifatorial, sendo mais comum na forma multibacilar e relacionado com a duração da doença (MOYSES NETO *et al.*, 2006; SILVA JR *et al.*, 2006). Pacientes transplantados também podem apresentar LRA por rejeição aguda, devido a interação medicamentosa entre a rifampicina usada no tratamento e os inibidores de calcineurina (GUDITE *et al.*, 2009; ADARLAN *et al.*, 2011). Nesse estudo, um paciente apresentou critérios para LRA (KDIGO 1) e o outro não apresentou critérios para LRA.

O paciente com estrogiloidíase disseminada não apresentava alteração da função renal ao diagnóstico, mas no decorrer da infecção apresentou LRA grave, necessitando suporte dialítico semelhante ao descrito na literatura (ROSEMAN *et al.*, 2013). Após tratamento com ivermectina houve melhora da função renal com suspensão do suporte dialítico. A nova piora da função renal, após o tratamento não foi correlacionada com a infecção por estrogilóide, mas sim ao quadro de septicemia que levou o paciente a óbito.

Assim, o presente estudo mostra que pacientes transplantados renais, acometidos pelas doenças tropicais negligenciadas, apresentam com frequência lesão renal aguda. Quando o diagnóstico e tratamento das DTNs são precoces, a lesão renal é, na maioria das vezes, reversível, não acarretando diminuição na sobrevida do paciente ou do enxerto renal.

Uma das limitações do presente estudo é o fato de ser retrospectivo e alguns casos de DTNs não puderam ser incluídos no estudo, pela insuficiência de dados registrados nos prontuários. Outra limitação decorre do fato de a dengue ter alta prevalência da forma oligossintomática e ser comumente confundida com outros quadros virais, levando ao sub diagnóstico da mesma.

---

# **CONCLUSÕES**

---

## **7 CONCLUSÕES**

- Pacientes de alto risco para tuberculose não submetidos a profilaxia apresentam maior incidência de tuberculose pós Tx
- O tempo entre a realização do transplante e o início dos sintomas é fator determinante da gravidade da dengue; quadros graves ocorrem nas primeiras semanas após o Tx.
- Lesão renal aguda é frequente em pacientes transplantados acometidos por doenças tropicais.
- É frequente a ocorrência de LRA durante quadro de tuberculose; o grau de acometimento é variado e na maioria dos casos ocorre recuperação da função renal após o tratamento da infecção.
- LRA não é frequente na forma dengue clássica, porém muito frequente na forma dengue hemorrágica.
- LRA é muito frequente nos casos de leishmaniose visceral pós Tx.
- LRA não se deve apenas pelas infecções, mas também pelo uso de medicações sabidamente nefrotóxicas usadas nos tratamentos.
- Quando o diagnóstico e tratamento das DTNs são precoces, a lesão renal é, na maioria das vezes, reversível, não acarretando diminuição na sobrevida do enxerto renal.

# REFERÊNCIAS

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. ACHIV, H. V.; AHUI, B. J.; ANON, J. C.; KOUASSI, B. A.; DJE-BI, H.; KININLMAN, H. Pancytopenia: a severe complication of miliary tuberculosis. **Rev. Mal. Respir.**, v. 30, n. 1, p. 33-7, 2013.
2. AGUADO, J. M.; HERRERO, J. Á.; GAVALDA, J.; TORRE-CISNEROS, J.; BLANES, M.; RUFÍ, G.; MORENO, A.; GURQUI, M.; HAYER, M.; LUMBRERAS, C.; CANTARELL, C. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. **Transplantation.**, v. 63, n. 9, p. 1278-86, 1997.
3. ALVES DA SILVA, A.; PACHECO-SILVA, A.; DE CASTRO CINTRA SESSO, R.; ESMERALDO, R. M.; COSTA DE OLIVEIRA, C. M.; FERNANDES, P. F.; OLIVEIRA, R. A.; SILVA, L. S.; CARVALHO, V. P.; NERY COSTA, C. H. The risk factors for and effects of visceral leishmaniasis in graft and renal transplant recipients. **Transplantation.**, v. 95, n. 5, p. 721-7, 2013.
4. ALVES-RODRIGUES, E. N.; RIBEIRO, L. C.; SILVA, M. D.; TAKIUCHI, A.; FONTES, C. J. Dapsone syndrome with acute renal failure during leprosy treatment: case report. **Bra. J. Infect. Dis.**, v. 9, n. 1, p. 84-6, 2005.
5. ANTINORI, S.; CASCIO, A.; PARRAVICINI, C.; BIANCHI, R.; CORBELLINO, M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. **Lancet Infect. Dis.**, v. 8, n. 3, p. 191-9, 2008.

6. ARDALAN, M.; GHAFFARI, A.; GHABILI, K.; SHOJA, M. M. Lepromatous leprosy in a kidney transplant recipient: a case report. **Exp. Clin. Transplant.**, v. 9, n. 3, p. 203-6, 2011.
7. ARYA, S. C.; AGARWAL, N. Apropos "Dengue virus infection in renal allograft recipients: a case series during 2010 outbreak". **Transpl. Infect. Dis.**, v. 15, n. 2, p. E85-6, 2013.
8. AZEVEDO, L. S.; CARVALHO, D. B.; MATUCK, T.; ALVARENGA, M. F.; MORGADO, L.; MAGALHÃES, I.; IANHEZ, L. E.; BOULOS, M.; DAVID-NETO, E. Dengue in renal transplant patients: a retrospective analysis. **Transplantation.**, v. 84, n. 6, p. 792-4, 2007.
9. BADIANE, A. S.; DIONGUE, K.; DIALLO, S.; NDONGO, A. A.; DIEDHIOU, C. K.; DEME, A. B.; MA, D.; NDIAYE, M.; SECK, M. C.; DIENG, T.; NDIR, O.; MBOUP, S.; NDIAYE, D. Acute kidney injury associated with Plasmodium malariae infection. **Malar. J.**, v. 13, p. 226, 2014.
10. BATISTA, M. V.; PIERROTTI, L. C.; ABDALA, E.; CLEMENTE, W. T.; GIRÃO, E. S.; ROSA, D. R.; IANHEZ, L. E.; BONAZZI, P. R.; LIMA, A. S.; FERNANDES, P. F.; PÁDUA-NETO, M. V.; BACCHELLA, T.; OLIVEIRA, A. P.; VIANA, C. F.; FERREIRA, M. S.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 16, n. 9, p. 1134-42, 2011.
11. BERT, F.; BELLIER, C.; LASSEL, L.; LEFRANC, V.; DURAND, F.; BELGHITI, J.; MENTRÉ, F.; FANTIN, B. Risk factors for Staphylococcus aureus infection in liver transplant recipients. **Liver Transpl.**, v. 11, n. 9, p. 1093-9, 2005.
12. BODRO, M.; SABÉ, N.; SANTÍN, M.; CRUZADO, J. M.; LLADÓ, L.; GONZÁLEZ-COSTELLO, J.; CARRATALÀ, J. Clinical features and outcomes

- of tuberculosis in solid organ transplant recipients. **Transplant. Proc.**, v. 44, n. 9, p. 2686-9, 2012.
13. CANET, E.; DANTAL, J.; BLANCHO, G.; HOURMANT, M.; COUPEL, S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicenter experience in the last 20 years. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 26, n. 11, p. 3773-8, 2011.
14. CANTAROVICH, F.; VAZQUEZ, M.; GARCIA, W.D.; ABBUD FILHO, M.; HERRERA, C.; VILLEGAS HERNANDEZ, A. Special infections in organ transplantation in South America. **Transplant. Proc.**, v. 24, n. 5, p. 1902-8, 1992.
15. CHANG, C. H.; CHEN, Y. F.; WU, V. C.; SHU, C. C.; LEE, C. H.; WANG, J. Y.; LEE, L. N.; YU, C. J. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. **BMC Infect. Dis.**, v. 14, p. 23, 2014.
16. CHOCAIR, P. R.; SABBAGA, E.; AMATO NETO, V.; SHIROMA, M. & DE GOES, G. M. Transplante de rim: nova modalidade de transmissão da doença de Chagas. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 23, p. 280-2, 1981.
17. CICORA, F.; ESCURRA, V.; SILGUERO, S.; GONZÁLEZ, I. M.; ROBERTI, J. E. Use of kidneys from trypanosoma cruzi-infected donors in naive transplant recipients without prophylactic therapy: the experience in a high-risk area. **Transplantation.**, v. 97, n. 1, p. 3-4, 2014.
18. D'ALBUQUERQUE, L. A.; GONZALEZ, A. M.; FILHO, H. L.; et al. - Liver transplantation from deceased donors serologically positive for Chagas disease. **Amer. J. Transplant.**, v. 7, p. 680-4, 2007.

19. DA SILVA, G. B. JR.; DAHER, E. D. F. Renal involvement in leprosy: retrospective analysis of 461 cases in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 10, p. 107–12, 2006.
20. DAHER, Ede. F.; JUNIOR SILVA, G. B.; VIEIRA, A. P.; SOUZA, J. B.; FALCÃO, F. S.; COSTA, C. R.; FERNANDES, A. A.; LIMA, R. S. Acute kidney injury in a tropical country: a cohort study of 253 patients in an infectious diseases intensive care unit. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 47, n. 1, p. 86-9, 2014.
21. DAHER, Ede. F.; DA SILVA, G. B. Jr.; BARROS, E.J. Renal tuberculosis in the modern era. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, n. 1, p. 54-64, 2013.
22. DAHER, E. F.; SILVA, G. B. JR.; KARBAGE, N. N.; CARVALHO, P. C. JR.; KATAOKA, R. S.; SILVA, E. C.; MAGALHÃES, M. M.; MOTA, R. M.; ARAÚJO, S. M.; GUTIÉRREZ-ADRIANZÉN, O. A.; LIBÓRIO, A. B. Predictors of oliguric acute kidney injury in leptospirosis. A retrospective study on 196 consecutive patients. **Nephron. Clin. Pract.**, v. 112, n. 1, p. c25-30, 2009.
23. DE LEMOS, A. S.; VIEIRA, M. A.; HALPERN, M.; QUARESMA, R. G.; BORCHARDT, A. C.; SANTOS, M. A.; GONÇALVES, R. T.; SANTORO-LOPES, G. Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. **Am. J. Transplant.**, v. 13, n. 12, p. 3230-5, 2013.
24. Ministério da Saúde, 2011. **Dengue: Diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança**. Disponível em: <[guiadeavaliacaohospitalar.com.br/?p=854](http://guiadeavaliacaohospitalar.com.br/?p=854)>. Acesso em: 01/05/2015.
25. DUMMER, J. S. **Infections in solid organ transplant recipients**. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.

26. DUTRA, F. A.; ARAÚJO, M. G.; FARAH, K. P.; MACIEL, M. M.; LUCAS JUNIOR, F. D.; ARAÚJO, S. A.; GUEDES, A. C. Multibacillary leprosy in a renal recipient patient: a case report. **J. Bras. Nefrol.**, v. 37, n. 1, p. 131-4, 2015.
27. EASTWOOD, J. B.; ZAIDI, M.; MAXWELL, J. D.; WING, A. J.; PAZIANAS, M. Tuberculosis as primary renal diagnosis in end-stage uraemia. **J. Nephrol.**, v. 7, p. 290-3, 1994.
28. EID, A. J.; RAZONABLE, R. R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. **Drugs.**, v. 70, p. 965-81, 2010.
29. ELSHARIF, M. E.; MALIK, E. M.; IMAM, M. E.; OMRAN, M. O.; ELSHARIF, E. G. Malaria incidence among kidney-transplanted recipients in an endemic malaria area, Sudan. **Saudi J. Kidney Dis. Transpl.**, v. 23, n. 5, 1099-103, 2012.
30. FISHMAN, J. A.; ISSA, N. C. Infection in Organ Transplantation: Risk Factors and Evolving Patterns of Infection. **Infect. Dis. Clin. N. Am.**, v. 24, p. 273–83, 2010.
31. FISHMAN, J. A. Vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplantation: what have we left behind? **Transpl. Infect. Dis.**, v. 5, n. 3, p. 109-11, 2003.
32. FREIFELD, A. G.; WHEAT, L. J.; KAUL, D. R. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: early diagnosis and treatment. **Curr. Opin. Organ. Transplant.**, v. 14, n. 6, p. 601-5, 2009.
33. GASINK, L. B.; SEYMOUR, C.; BLUMBERG, E. A.; GOLDBERG, L. R.; FISHMAN, N. O. An uncommon presentation of an uncommon disease:



- leprosy in a heart transplant recipient. **J. Heart Lung Transplant.**, v. 25, n. 7, p. 854-6, 2006.
34. GAVIGAN, C. S.; KIELY, S. P.; HIRTZLIN, J.; BELL, A. Cyclosporin-binding proteins of Plasmodium falciparum. **Int. J. Parasitol.**, v. 33, n. 9, p. 987-96, 2003.
35. GEORGE, T. J. Infections after renal transplantation in India. **Transplant. Rev.**, v. 13, n. 4, p. 183-91, 1999.
36. GERASYMCHUK, L.; SWAMI, A.; CARPENTER, C. F.; SAMARAPUNGAVAN, D.; BATKE, M.; KANHERE, R.; ROBINSON-DUNN, B.; WILSON, J. D.; SZELA, J. Case of fulminant leptospirosis in a renal transplant patient. **Transpl. Infect. Dis.**, v. 11, n. 5, p. 454–7, 2009.
37. GRAVELLONE, L.; BATTAGLIA, C.; CALIGARA, F.; D'AMATO, I.; GANDINI, E.; LUCATELLO, A.; RIZZO, M. A.; TORPIA, R.; BRIGANTE, G.; CASTIGLIONI, A. Strongyloidiasis in nephrologic patients. **G. Ital. Nefrol.**, v. 32, n. 2, 2015.
38. GUDITI, S.; RAM, R.; ISMAL, K. M.; SAHAY, M.; DAKSHINAMURTHY, K. V.; GIRISH, N.; PRASAD, N. Leprosy in a renal transplant recipient: review of the literature. **Transpl. Infect. Dis.**, v. 11, n. 6, p. 557-62, 2009.
39. HALKIC, N.; KSONTINI, R.; SCHOLL, B.; BLANC, C.; KOVACSOVICS, T.; MEYLAN, P.; MUHEIM, C.; GILLET, M.; MOSIMANN, F. Recurrent cytomegalovirus disease, visceral leishmaniosis, and Legionella pneumonia after liver transplantation: a case report. **Can. J. Anaesth.**, v. 51, n. 1, p. 84-7, 2004.

40. HERRERO, I. A.; ISSA, N. C.; PATEL, R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, p. 867-9, 2002.
41. HOTEZ, P. J.; FUJIWARA, R. T. Brazil's neglected tropical diseases : an overview and a report card. **Microbes Infect.**, v. 16, n. 8, p. 601-6, 2014.
42. HUMAR, A.; FISHMAN, J. A. Donor-derived infection: old problem, new solutions? **Am. J. Transplant.**, v. 8, p. 1087-8, 2008.
43. INKER, L. A.; LEVEY, A. S. Pro: Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 28, n. 6, p. 1390-6, 2013.
44. JOKIPIH, L.; SALMELA, K.; SAHA, H.; KYRONSEPPA, H.; EKLUND, B.; EVANS, D.; VON WILLEBRAND, E.; JOKIPII, A. M. M. Leishmaniasis diagnosed from bronchoalveolar lavage. **Scand. J. infect. Dis.**, v. 24, n. 5, p. 677-81, 1992.
45. KANODIA, K.V.; SHAH, P. R.; VANIKAR, A. V.; KASAT, P.; GUMBER, M.; TRIVEDI, H. L. Malaria induced acute renal failure: a single center experience. **Saudi J. Kidney Dis. Transpl.**, v. 21, n. 6, p. 1088-91, 2010.
46. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney Int.**, (Suppl) 2, p. 1-138, 2012.
47. KELLUM, J. A.; BELLOMO, R.; RONCO, C. Definition and classification of acute kidney injury. **Nephron Clin. Pract.**, v. 109, n. 4, p. c182-7, 2008.
48. KEVEN, K.; BASU, A.; RE, L.; TAN, H.; MARCOS, A.; FUNG, J. J.; STARZL, T. E.; SIMMONS, R. L.; SHAPIRO, R. Clostridium difficile colitis in patients

- after kidney and pancreas-kidney transplantation. **Transpl. Infect. Dis.**, v. 6, n. 1, p. 10-4, 2004.
49. KHAIRA, A.; BAGCHI, S.; SHARMA, A.; MUKUND, A.; MAHAJAN, S.; BHOWMIK, D.; DINDA, A. K.; AGARWAL, S. K. Renal allograft tuberculosis: report of three cases and review of literature. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 13, n. 4, p. 392-6, 2009.
50. KHOSRAVI, M.; BASTANI, B. Acute renal failure due to leptospirosis in a renal transplant recipient: A brief review of the literature. **Transplant. Proc.**, v. 39, p. 1263–6, 2007.
51. KUTE, V. B.; VANIKAR, A. V.; SHAH, P. R.; SHRIMALI, J. D.; GUMBER, M. R.; PATEL, H. V.; MODI, P. R.; TRIVEDI, H. L. Postrenal transplant Plasmodium vivax malaria: neglected and not benign. **Parasitol. Res.**, v. 12, n. 4, p. 1791-3, 2013.
52. KHAIRA, A.; BAGCHI, S.; SHARMA, A.; MUKUND, A.; MAHAJAN, S.; BHOWMIK, D.; DINDA, A. K.; AGARWAL, S. K. Renal allograft tuberculosis: report of three cases and review of literature. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 13, n. 4, p. 392-6, 2009.
53. LE FICHOUX, F. Y.; QUARANTA, J. F.; AUFEUVRE, J. P.; LELIEVE, A.; MARTY, P.; SUFFLA, I.; ROUSSEAU, D.; KUBAR, J. Occurrence of Leishmania infantum parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. **J. Clin. Microbiol.**, v. 37, n. 6, p. 1953-1957, 1999.
54. LE, M.; RAVIN, K.; HASAN, A.; CLAUSS, H.; MUCHANT, D. G.; PASKO, J. K.; CIPOLLINA, G.; ABANYIE, F.; MONTGOMERY, S. P.; LOY, M.; AHMED, M.; MATHUR, M.; CHOKKALINGAM MANI, B.; MEHR, J.; KOTRU, A.;

- VARMA, C.; MAKSIMAK, M.; SCHULTZ, M.; OBRADOVIC, G.; ALVAREZ, R.; TOYODA, Y.; BIRKENBACH, M.; BRUNNER, E.; NELSON, J. Single donor-derived strongyloidiasis in three solid organ transplant recipients: case series and review of the literature. **Am. J. Transplant.**, v. 14, n. 5, p. 1199-206, 2014.
55. LEVI, T. M.; SOUZA, S. P.; MAGALHÃES, J. G.; CARVALHO, M. S.; CUNHA, A. L. B.; DANTAS, J. B.; CRUZ, M. G.; GUIMARÃES, Y. L.; CRUZ, C. M. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto a capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. **Rev. Bras. Ter. Intensiva.**, v. 25, n. 4, p. 290-6, 2013.
56. LIMA, E. Q.; GORAYEB, F. S.; ZANON, J. R.; NOGUEIRA, M. L.; RAMALHO, H. J.; BURDMANN, E. A. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 22, n. 11, p. 3322-6, 2007.
57. LIMA VERDE, F.A.; LIMA VERDE, F. A.; LIMA VERDE, I. A.; SILVA JUNIOR, G. B.; DAHER, E. F.; LIMA VERDE, E. M. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. **J. Nephrol.**, v. 20, n. 4, p. 430-6, 2007.
58. LINDOSO, J. A.; LINDOSO, A. A. Neglected tropical diseases in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 51, n. 5, p. 247-53, 2009.
59. LIU, J.; YAN, J.; WAN, Q.; YE, Q.; HUANG, Y. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. **BMC Infect. Dis.**, v. 14, p. 387, 2014.
60. LIZARRAGA, K. J.; NAYER, A. Dengue-associated kidney disease. **J. Nephropathol.**, v. 3, n. 2, p. 57-62, 2014.

61. LOPES, J. A.; FERNANDES, P.; JORGE, S.; GONÇALVES, S.; ALVAREZ, A.; SILVA, Z. C.; FRANÇA, C.; PRATA, M. M. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications. **Crit. Care.**, v. 12, n. 4, p. 110-8, 2008.
62. MACHADO, C. M.; MARTINS, T. C.; COLTURATO, I.; LEITE, M. S.; SIMIONE, A. J.; SOUZA, M. P.; MAUAD, M. A.; COLTURATO, V. R. Epidemiology of Neglected Tropical Disease in Transplant Recipients. Review of the Literature and Experience of a Brazilian HSTC Center. **Rev. Ins. Med. Trop.**, v. 51, n. 6, p. 309-24, 2009.
63. MARQUES, I. D.; AZEVEDO, L. S.; PIERROTTI, L. C.; CAIRES, R. A.; SATO, V. A.; CARMO, L. P.; FERREIRA, G. F.; GAMBA, C.; DE PAULA, F. J.; NAHAS, W. C.; DAVID-NETO, E. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. **Clin. Transplant.**, v. 27, n. 2, p. E169-76, 2013.
64. MARTIN-DAVILA, P.; FORTUN, J.; LOPEZ-VELEZ, R.; NORMAN, F.; MONTES DE OCA, M.; ZAMARRON, P.; GONZALEZ, M. I.; MORENO, A.; PUMAROLA, T.; GARRIDO, G.; CANDELA, A.; MORENO, S. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 21, n. 4, p. 60-96, 2008.
65. MATUCK, T. A.; BRASIL, P.; ALVARENGA, M. de F.; MORGADO, L.; RELS, M. D.; DA COSTA, A. C.; ARAÚJO, M.; RODRIGUES, M. E.; DE CARVALHO, D. de B. Tuberculosis in Renal Transplants in Rio De Janeiro. **Transplant. Proc.**, v. 36, n. 4, p. 905-6, 2004.

66. MCGREGOR, C. G.; FLECK, D. G.; NAGINGTON, J.; STOVIN, P. G.; CORY-PEARCE, R.; ENGLISH, T. A. Disseminated toxoplasmosis in cardiac transplantation. **J. Clin. Pathol.**, v. 37, n. 1, p. 74-7, 1984.
67. MEHTA, R. L.; KELLUM, J. A.; SHAH, S. V.; MOLITORIS, B. A.; RONCO, C.; WARNOCK, D. G.; LEVIN, A. Acute kidney injury network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit. Care.**, v. 11, p. R31, 2007.
68. Ministério da Saúde, 2011. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde**. Disponível em: [<bvsmms.saude.gov.br/bvs/.../sistema\\_nacional\\_vigilancia\\_saude\\_ac\\_5ed>](http://<bvsmms.saude.gov.br/bvs/.../sistema_nacional_vigilancia_saude_ac_5ed>). Acesso em: 01/05/2015.
69. MOYSÉS-NETO, M.; GUIMARÃES, F. M.; AYOUB, F. H.; VIEIRA-NETO, O. M.; COSTA, J. A.; DANTAS, M. Acute renal failure and hypercalcemia. **Ren. Fail.**, v. 28, n. 2, p. 153-9, 2006.
70. MUDER, R. R.; STOUT, J. E.; YU, V. L. Nosocomial Legionella micdadei infection in transplant patients: fortune favors the prepared mind. **Am. J. Med.**, v. 108, p. 346-8, 2000.
71. MUNÓZ, P.; FERNANDÉZ, N. S.; FARINÃS, M. C. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, v. 30, n. 2, p. 10-8, 2012.
72. NASEEM, S.; AHLUWALIA, J.; SHARMA, A. Malaria with leukopenia in a renal transplant patient. **Transplantation.**, v. 91, n. 11, p. e78-9, 2011.
73. OLIVEIRA, C. M.; OLIVEIRA, M. L.; ANDRADE, S. C.; GIRÃO, E. S.; PONTE, C. N.; MOTA, M. U.; FERNANDES, P. F.; CAMPOS, H. H.; ESMERALDO, R. M.; EVANGELISTA, J. B. JR. Visceral leishmaniasis in renal transplant

- recipients: clinical aspects, diagnostic problems, and response to treatment. **Transplant. Proc.**, v. 40, n. 3, p. 755-60, 2008.
74. OLIVEIRA, M. J.; SILVA JÚNIOR, G. B.; ABREU, K. L.; ROCHA, N. A.; GARCIA, A. V.; FRANCO, L. F.; MOTA, R. M.; LIBÓRIO, A. B.; DAHER, E. F. Risk factors for acute kidney injury in visceral leishmaniasis (kala-azar). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 82, p. 449-53, 2010.
75. OLIVEIRA, R. A.; SILVA, G. B. JR.; SOUZA, C. J.; VIEIRA, E. F.; MOTA, R. M.; MARTINS, A. M.; LIBÓRIO, A. B.; DAHER, E. F. Evaluation of renal function in leprosy: a study of 59 consecutive patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 23, n. 1, p. 256-62, 2008.
76. OMS. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais , 2008.**  
Disponível em:  
[bvsms.saude.gov.br/bvs/.../primeiro\\_relatorio\\_oms\\_doencas\\_tropicais.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/.../primeiro_relatorio_oms_doencas_tropicais.pdf)  
f>. Acesso em 01/05/2015.
77. ORTIZ, A. M.; TRONCOSO, P.; SAINZ, M.; VILCHES, S. Prophylaxis and treatment of Chagas disease in renal transplant donor and recipient: case report. **Transplant. Proc.**, v. 42, n. 1, p. 393-4, 2010.
78. OSTERMANN, M.; CHANG, R. Correlation between the AKI classification and outcome. **Crit. Care.**, v. 12, p. R144, 2008.
79. PARK, S. B.; RYU, S. Y.; JIN, K. B.; HWANG, E. A.; HAN, S. Y.; KIM, H. T.; CHO, W. H.; KWAK, J. H.; AHN, K. S.; KIM, H. C. Acute colitis associated with dengue fever in a renal transplant recipient. **Transplant. Proc.**, v. 40, n. 7, p. 2431-2, 2008.
80. PATEL, R.; PAYA, C. V. Infections in solid organ transplantation recipients. **Clin. Micro. Rev.**, v. 10, p. 86–124, 1997.

81. PATEL, R.; ROUSE, M. S.; PIPER, K. E.; STECKELBERG, J. M. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, v. 45, p. 621-3, 2001.
82. VASCONCELOS, P. F. Febre amarela. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 2, p. 275-93, 2003.
83. PIERONI, F.; STRACIERI, A. B.; MORAES, D. A.; PATON, E. J.; SAGGIORO, F. P.; BARROS, G. M.; BARROS, J. C.; OLIVEIRA, M. C.; COUTINHO, M. A.; CASTRO, N. S.; VIGORITTO, A. C.; TRABASSO, P.; SOUZA, C. A.; DE SOUZA, M. P.; MAUAD, M. A.; COLTURATO, V. A.; SIMOES, B. P.; FOSS, N. P.; VOLTARELLI, J. C.; Six cases of leprosy associated with allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant.**, v. 40, p. 859-63, 2007.
84. PRASAD, N.; BHADAURIA, D.; SHARMA, R. K.; GUPTA, A.; KAUL, A.; SRIVASTAVA, A. Dengue virus infection in renal allograft recipients: a case series during 2010 outbreak. **Transpl. Infect. Dis.**, v. 14, n. 2, p. 163-8, 2012.
85. RENAUD, C. J.; MANJIT, K.; PARY, S. Dengue has a benign presentation in renal transplant patients: a case series. **Nephrology (Carlton)**, v. 12, n. 3, p. 305-7, 2007.
86. RIGAU-PEREZ, J. G.; VORNDAM, A. V.; CLARK, G. G. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. **Amer. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 64, p. 67-74, 2001.
87. RIARTE, A.; LUNA, C.; SABATIELLO, R.; SINAGRA, A.; SCHIAVELLI, R.; DE RISSO, A.; MAIOLO, E.; GARCIA, M. M.; JACOB, N.; PATTIN, M.; LAURICELLA, M.; SEGURA, E. L.; VASQUEZ, M. Chagas' disease in



- patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. **Clin. Infect. Dis.**, v. 29, p. 561-567, 1999.
88. RODRIGUES, M. M.; ERSCHING, J. Neglected tropical diseases, bioinformatics, and vaccines. **J. Infect. Dis.**, v. 211, n. 2, p. 175-7, 2015.
89. ROLLINO, C.; BELLIS, D.; BELTRAME, G.; BASOLO, B.; MONTEMAGNO, A.; BUCOLO, S.; FERRO, M.; QUATTROCCHIO, G.; COVERLIZZA, S.; QUARELLO, F. Acute renal failure in leishmaniasis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 18, n. 9, p. 1950-1, 2003.
90. ROMÃO JUNIOR, J. E. Tuberculosis in renal transplant recipients: challenges in developing countries. **J. Bras. Nefrol.**, v. 36, n. 4, p. 425-7, 2014.
91. ROSEMAN, D. A.; KABBANI, D.; KWAH, J.; BIRD, D.; INGALLS, R.; GAUTAM, A.; NUHN, M.; FRANCIS, J. M. Strongyloides stercoralis transmission by kidney transplantation in two recipients from a common donor. **Am. J. Transplant.**, v. 13, n. 9, p. 2483-6, 2013.
92. SCHRIER, R. W.; WANG, W.; POOLE, B.; MITRA, A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. **J. Clin. Invest.**, v. 114, n. 1, p. 5-14, 2004.
93. SILVA JÚNIOR, G. B.; LIBÓRIO, A. B.; MOTA, R. M.; ABREU, K. L.; SILVA, A. E.; ARAÚJO, S. M.; DAHER, E. F. Acute kidney in AIDS: frequency, RIFLE classification and outcome. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 43, p. 1102-8, 2010.
94. SHARMA, A.; GUPTA, R.; KHAIRA, A.; GUPTA, A.; TIWARI, S. C.; DINDA, A. K. Renal involvement in leprosy: report of progression from diffuse

- proliferative to crescentic glomerulonephritis. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 14, n. 3, p. 268-71, 2010.
95. SIMON, I.; WISSING, K. M.; DEL MARMOL, V.; ANTINORI, S.; REMMELINK, M.; NILUFER BROEDERS, E.; NORTIER, J. L.; CORBELLINO, M.; ABRAMOWICZ, D.; CASCIO, A. Recurrent leishmaniasis in kidney transplant recipients: report of 2 cases and systematic review of the literature. **Transpl. Infect. Dis.**, v. 13, n. 4, p. 397-406, 2011.
96. SINGH, N.; PATERSON, D. L. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. **Clin. Infect. Dis.**, v. 27, p. 1266-77, 1998.
97. SNYDMAN, D. R. Epidemiology of Infections after Solid-Organ Transplantation. **Clin. Infect. Dis.**, v. 33, n. 1, p. 5-8, 2001.
98. SOUSA, A. A.; LOBO, M. C.; BARBOSA, R. A.; BELLO, V. Chagas seropositive donors in kidney transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 36, p. 868-9, 2004.
99. SRIBDAM, J. H.; EASTWOOD, J. B.; UFF, J. Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis. **Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)**, v. 287, n. 6405, p. 1593-4, 1983.
100. SRINIVASAN, A.; BURTON, E. C.; KUEHNERT, M. J.; RUPPRECHT, C.; SUTKER, W. L.; KSIAZEK, T. G.; ET AL. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 11, p. 1103-11. 2005.
101. TAN, F. L.; LOH, D. L.; PRABHAKARAN, K.; TAMBYAH, P. A.; YAP, H. K. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 20, p. 447-8, 2005.

102. TANGNARARATCHAKIT, K.; TIRAPANICH, W.; TAPANEYA-OLARN, W.; SUMETHKUL, V.; SIRACHAINAN, N.; WATCHARANANAN, S.; LEENANUPUNTH, C.; YOKSAN, S.; CHUANSUMRIT, A. Severe non febrile dengue infection in an adolescent after postoperative kidney transplantation: a case report. **Transplant. Proc.**, v. 44, n. 1, p. 303-6, 2012.
103. THOMAS, M. E.; BLAINE, C.; DAWNAY, A.; DEVONALD, M. A.; FTOUH, S.; LAING, C.; LATCHEM, S.; LEWINGTON, A.; MILFORD, D. V.; OSTERMANN, M. The definition of acute kidney injury and its use in practice. **Kidney internat.**, v. 87, p. 62-73, 2015.
104. World Health Organization. **Control of neglected tropical disease (NTD)**. WHO. 2008. [cited 2008 Dec.11]. Disponível em: <[http://www.who.int/neglected\\_disease/en/](http://www.who.int/neglected_disease/en/)>. Acesso em: 30/03/2015.
105. YAMEY, G. WHO in 2002: Why does the world still need WHO? **BMJ.**, v. 30, n. 325(7375), p. 1294-8, 2002.
106. YAP, D. Y.; CHAN, G. S.; CHAN, K. W.; KWAN, L. P.; WONG, W. T.; LAM, M. F.; CHAN, T. M. Cortical necrosis in a kidney transplant recipient due to leptospirosis. **Nephrology (Carlton)**, v. 19, n. 4, p. 257-8, 2014.
107. YU, 2007. **Diretrizes de insuficiência renal aguda**. Disponível em: <[www.sbn.org.br/pdf/diretrizes/Diretrizes\\_Insuficiencia\\_Renal\\_Aguda.pdf](http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf)>. Acesso em: 30/05/2015.

## Anexo I

**“INCIDÊNCIA DE DOENÇAS TROPICAIS E LESÃO RENAL AGUDA EM  
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL ”**

**1. Identificação**

- Nº prontuário: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos Sexo: M F  
Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
Cor: \_\_\_\_\_ Data do transplante : \_\_\_\_\_

**2. História Clínica**

Doença primária: \_\_\_\_\_ Tempo de diálise: \_\_\_\_\_ anos

- **Dados pré- transplante**

Compatibilidade HLA: A: \_\_\_\_\_ B: \_\_\_\_\_ DR: \_\_\_\_\_ PRA: \_\_\_\_\_

Profilaxia TB? S N      Profilaxia Toxoplasmose? S N

**3. Sorologias:**

- Hepatite B: IgG \_\_\_\_\_ e IgM \_\_\_\_\_ - Hepatite C: \_\_\_\_\_
- CMV: IgG \_\_\_\_\_ e IgM \_\_\_\_\_ - Toxoplasmose: IgG \_\_\_\_\_ e IgM \_\_\_\_\_
- Sífilis: \_\_\_\_\_ - Doença de Chagas: \_\_\_\_\_

**4. Tratamento e complicações: Rejeição S N**

Imunossupressão: Inicial: \_\_\_\_\_  
Atual: \_\_\_\_\_

**5. Doenças tropicais:**

Data: \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ tratamento \_\_\_\_\_

Cr /CICr: basal \_\_\_\_\_ no diagnóstico \_\_\_\_\_ durante \_\_\_\_\_

após três meses \_\_\_\_\_ após 6 meses \_\_\_\_\_

**6. Óbito S N**