

## Injúria renal aguda associada à infecção pelo vírus da dengue: uma revisão

Acute kidney injury associated with dengue virus infection: a review

### Autores

Paulo R. Bignardi<sup>1</sup>  
 Gabriela R. Pinto<sup>1</sup>  
 Maria Leticia N. Boscarioli<sup>1</sup>  
 Raissa A. A. Lima<sup>1</sup>  
 Vinícius D. A. Delfino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Medicina, Londrina, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Londrina, Hospital Universitário, Departamento de Clínica Médica, Londrina, PR, Brasil.

### RESUMO

A injúria renal aguda (IRA) é uma das complicações da dengue menos estudadas, mas que acarreta altas taxas de mortalidade e prolongamento do tempo de internação. Devido à gravidade dessa complicação, ao risco de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) e ao número crescente de casos de dengue relatados no mundo, particularmente nas regiões tropicais e subtropicais da África, Sudeste Asiático e América do Sul, incluindo o Brasil, foi proposta esta revisão narrativa que objetivou atualizar a epidemiologia da IRA associada à dengue, elucidar os principais mecanismos fisiopatológicos da IRA causada pela infecção do vírus da dengue, assim como discutir informações úteis sobre a prevenção e o manejo da IRA em pacientes com dengue.

**Descritores:** Dengue; Infecções Por Arbovírus; Injúria Renal Aguda; Vírus Da Dengue.

### ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is one of the least studied complications of dengue, but it carries high mortality rates and prolonged hospital stay. Due to the severity of this complication, the risk of developing chronic kidney disease (CKD) and the increasing number of dengue cases reported worldwide, particularly in the tropical and subtropical regions of Africa, Southeast Asia and South America, including Brazil, we embarked on this narrative review, aimed to update the epidemiology of AKI associated with dengue, elucidate the main pathophysiological mechanisms of AKI caused by the dengue virus infection, as well as discuss useful information on the prevention and management of AKI in patients with dengue.

**Keywords:** Dengue; Arbovirus Infections; Acute Kidney Injury; Dengue Virus.

### INTRODUÇÃO

A dengue é a doença transmitida por vetor mais disseminada e em rápido crescimento<sup>1</sup>. Estima-se que 2,5 bilhões de pessoas em 129 países vivam em regiões tropicais e subtropicais endêmicas e em risco de contrair dengue, com 105 milhões de pessoas infectadas a cada ano<sup>1-4</sup>.

No Brasil, maior país da América Latina, a dengue é uma doença infecciosa endêmica, com importantes taxas de morbimortalidade, trazendo sérias consequências aos serviços de saúde. Em 2018, o Brasil, registrou 265.934 casos de dengue, contra 1.544.987 casos em 2019. Em 2020, foram registrados mais 987.173 casos, com 554 mortes confirmadas<sup>5-7</sup>.

A dengue é uma infecção viral transmitida por artrópodes, tendo por vetor a fêmea do mosquito do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*<sup>8</sup>. Essa infecção é causada por um vírus de RNA da família Flaviviridae, que apresenta diferentes sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4<sup>9-11</sup>. Recentemente, foi postulada a existência de um quinto sorotipo (DENV-5) de isolados na Malásia durante surto em 2007<sup>12,13</sup>. Entretanto, a comunidade científica ainda aguarda a documentação de novos isolados desse sorotipo 5 para ser possível confirmar se se trata ou não de um novo sorotipo da dengue ou outro arbovírus ainda não identificado<sup>14</sup>.

Data de submissão: 12/09/2021.

Data de aprovação: 01/12/2021.

Data de publicação: 23/02/2022.

### Correspondência para:

Vinícius D. A. Delfino.  
 E-mail: vddelfino@sercomtel.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0221>



Essa doença pode variar desde doença subclínica a sintomas gripais e, embora menos comum, alguns pacientes desenvolvem a forma grave da doença, apresentando sangramento grave, comprometimento de órgãos e/ou extravasamento de plasma com redução da volemia. Pode ser classificada em: dengue sem sinal de alerta, dengue com sinal de alerta e dengue grave<sup>15,16</sup>. Uma das complicações da dengue, associada a altas taxas de morbimortalidade, é a injúria renal aguda (IRA)<sup>17</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos da injúria renal pelo vírus da dengue ainda não estão totalmente esclarecidos, existindo lacunas sobre o entendimento, e conseqüentemente na prevenção e o manejo adequado dessa complicação grave em pacientes com dengue. Dessa forma, o objetivo desta revisão narrativa é atualizar a epidemiologia da IRA associada a dengue, bem como revisar os possíveis mecanismos fisiopatológicos dessa lesão e discutir as recomendações de manejo e prevenção da IRA em pacientes com dengue.

#### EPIDEMIOLOGIA DA INJÚRIA RENAL NA DENGUE

A IRA, diminuição abrupta da taxa de filtração glomerular, é uma das complicações graves observadas na dengue. Nas últimas décadas, a incidência de IRA relacionada à infecção pelo vírus da dengue aumentou significativamente<sup>10</sup>.

A dengue grave acomete cerca de 6,0 a 6,7% dos pacientes com diagnóstico de dengue<sup>17,18</sup>. Entre os pacientes internados com dengue grave 3,3 a 4,8% desenvolvem IRA, dos quais 14,1% necessitam de diálise<sup>17,19-24</sup>. A necessidade de diálise pode chegar

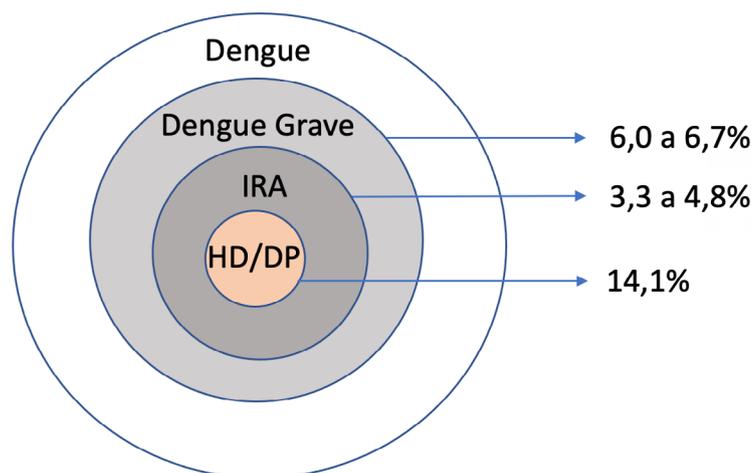
a 70% nos pacientes com dengue internados em unidades de terapia intensiva (UTI)<sup>23</sup>. A IRA está associada ao aumento do tempo de hospitalização e aos casos fatais da dengue<sup>17,19</sup>. A Figura 1 mostra a incidência estimada de IRA em pacientes com dengue.

Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de IRA em pacientes com dengue são: idade avançada, sexo masculino, obesidade, febre hemorrágica, rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos, diabetes mellitus, infecção bacteriana concomitante, atraso na consulta hospitalar e uso de drogas nefrotóxicas<sup>17,23,25,26</sup>.

Thomas et al. (2019)<sup>27</sup> estudaram o impacto na função renal de pacientes hospitalizados com dengue. O estudo mostrou que 73% dos pacientes com doença renal crônica (DRC) não dialítica necessitaram de hemodiálise, contra 8% no grupo de transplantados renais e nenhum no grupo controle, formado por paciente com função renal normal. Após 2 semanas, 32% dos pacientes no grupo com DRC ainda estavam dependentes da hemodiálise contra nenhum nos outros dois grupos, mostrando o papel da dengue no comprometimento renal e a alta percentagem de DRC agudizada, sinalizando para a possibilidade de agravamento renal definitivo em um certo número de acometidos.

#### FISIOPATOLOGIA DA IRA ASSOCIADA À DENGUE

Os mecanismos fisiopatológicos da injúria renal pelo vírus da dengue ainda não são totalmente claros, porém várias hipóteses podem ser consideradas, incluindo mecanismos de choque resultante de hipotensão, lesão direta provocada pelo vírus, mecanismo indireto via



**Figura 1.** Estimativa de Incidência de IRA em pacientes com dengue. DP: diálise peritoneal; HD: hemodiálise; IRA: Injúria Renal Aguda.

sistema imunológico e rabdomiólise. Ainda há de se considerar a combinação de dois ou mais desses mecanismos. A Figura 2 mostra os fatores de risco associados e possíveis mecanismos envolvidos no desenvolvimento da IRA induzida pela dengue.

A injúria renal na dengue provavelmente é decorrente da flutuação hemodinâmica que pode ocorrer ao longo do curso clínico da doença. Uma série de citocinas estão associadas à severidade da dengue, incluindo TNF $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina-17 (IL-17), fator de inibição da migração de macrófagos, proteína do grupo 1 de mobilidade alta (HMGB1), proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1) e metaloproteinasas de matriz<sup>10,28-31</sup>. Essa tempestade de citocinas, além da ativação do sistema de complemento e lesão endotelial, resulta em aumento da permeabilidade vascular com consequente hemoconcentração<sup>28,32</sup>. Esse processo pode resultar em choque, levando à redução da perfusão renal e injúria renal<sup>28,33</sup>. O choque ou hipotensão está presente em 16% a 100% dos pacientes que desenvolvem IRA induzida pela infecção pelo vírus da dengue<sup>34,35</sup>. A lesão endotelial causada diretamente pelo vírus também pode alterar a permeabilidade vascular, agravando a instabilidade hemodinâmica<sup>36</sup>.

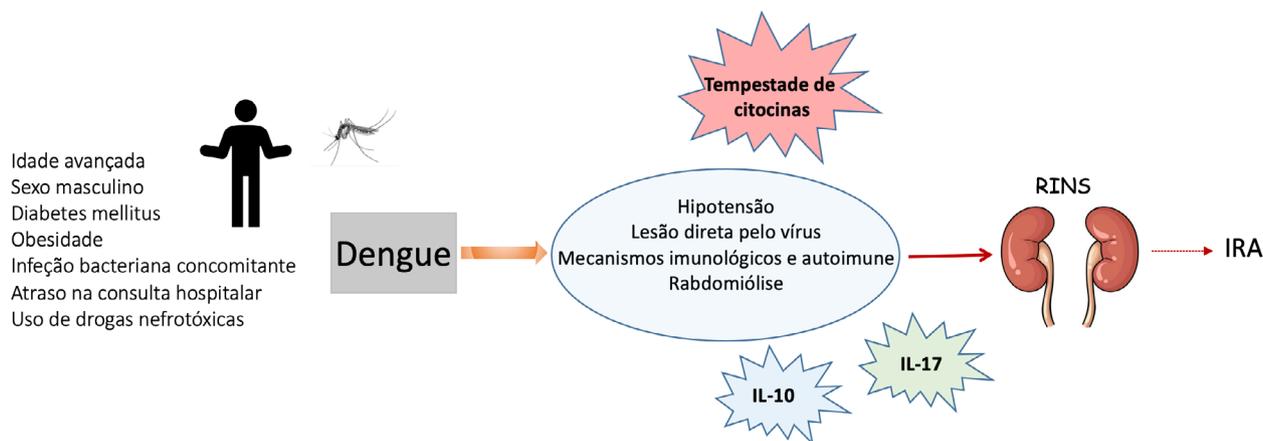
Apesar de desses mecanismos que provocam instabilidade hemodinâmica estarem bem estabelecidos no que se refere à indução de IRA na dengue, a ausência de choque e hipotensão em um subgrupo de pacientes que apresentam IRA na dengue grave aponta para o envolvimento de outros mecanismos de lesão, os quais são abordados a seguir.

Um estudo recente comparou os níveis de citocinas na fase aguda da dengue e da COVID-19, e encontrou níveis elevados de diversas citocinas ao longo do curso dessas doenças, entre elas altos níveis de citocinas imunossupressoras, como IL-10. Níveis de IL-10 elevados durante o início de infecções virais provavelmente podem resultar em resposta imune antiviral inadequada, o que pode levar à severidade da doença<sup>33</sup>.

O vírus da dengue parece ter um amplo tropismo celular, replicando-se em hepatócitos, pneumócitos tipo II e fibras cardíacas, bem como em monócitos/macrófagos residentes e circulantes e células endoteliais<sup>36</sup>. Um estudo com análise histopatológica pós-morte por dengue demonstrou microabscessos no coração, pulmões, cérebro e rins<sup>37</sup>.

Somado a isso, a presença de partículas virais no tecido renal após a morte de paciente com dengue revelada em estudo que aplicou técnica de imuno-histoquímica fortalece a hipótese de possível lesão renal direta<sup>38</sup>. Mais recentemente, surgiram evidências de que o vírus da dengue, ao infectar o tecido renal, pode estar associado ao desenvolvimento de glomerulopatias, como, por exemplo, glomerulosclerose segmentar e focal<sup>39</sup>.

Outra hipótese de lesão renal induzida na dengue é o dano glomerular mediado por complexo imunológico. Foram encontrados depósitos glomerulares de IgG, IgM e C3 em pacientes com insuficiência renal induzida pela dengue<sup>40</sup>. Boonpucknavig et al. (1981)<sup>41</sup> encontraram, após injetarem o vírus da dengue em camundongos adultos, lesões glomerulares proliferativas na segunda semana, e complexos imunes foram observados na terceira semana.



**Figura 2.** Fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de IRA induzida pela dengue.

Esta questão não está totalmente esclarecida. Por exemplo, Wiwanitkit comenta sobre estudos realizados por ele e outros pesquisadores a respeito das características dos complexos vírus da dengue-imunoglobulinas gerados a partir da infecção pelo vírus da dengue, descrevendo como improvável que estes imunocomplexos desempenhem um papel significativo na patogênese da IRA associada à infecção por dengue. Por isso, mais estudos neste campo são necessários<sup>42,43</sup>.

Por outro lado, alguns estudos envolvendo a IL-17 podem reforçar o papel da resposta autoimune na dengue grave como causa da IRA. Citocinas são necessárias para desencadear a resposta inflamatória na defesa do hospedeiro. A IL-17 parece ter um papel significativo nas doenças glomerulares imunomediadas<sup>44</sup>. Adicionalmente, tem sido estudado o papel da IL-17 na patogênese da dengue. Jain et al. (2013)<sup>31</sup> associaram altos níveis de IL-17 com a dengue grave. Recentemente, um estudo em camundongos com IRA induzida por isquemia demonstrou que a neutralização de alguns membros de citocinas da família da IL-17 atenuou lesão tubular, estresse oxidativo renal e a inflamação renal<sup>45</sup>.

A rabdomiólise, caracterizada pelo extravasamento de conteúdo muscular, incluindo eletrólitos, mioglobina e outras proteínas musculares, também tem sido descrita como um mecanismo para o desenvolvimento de IRA. Estima-se que 13-50% dos pacientes com rabdomiólise por qualquer causa apresentem IRA<sup>46</sup>. Biópsias musculares de pacientes com rabdomiólise revelam anormalidades musculares, como infiltrados inflamatórios e mionecrose. Na dengue, a rabdomiólise é mediada por invasão muscular viral direta e por citocinas miotóxicas, o que pode causar a IRA pela deposição de mioglobina ao longo dos túbulos renais e sua precipitação após interagirem com a proteína de Tamm-Horsfall na presença de urina ácida, levando à obstrução tubular. A mioglobina pode ainda levar a lesão tubular e vasoconstrição intra-renal<sup>46,47</sup>.

Foi descrito também em pacientes com dengue grave, IRA por síndrome hemolítica urêmica (SHU). Esse quadro clínico é composto por anemia hemolítica, trombocitopenia e IRA<sup>48</sup>. Análises histopatológicas de pacientes com SHU revelaram a presença de microtrombos glomerulares, confirmando o comprometimento renal nesses indivíduos<sup>49</sup>.

Os pacientes com dengue que desenvolvem IRA necessitam de mais tempo de internação (um acréscimo de, em média, 3 dias) e há maior mortalidade entre os pacientes com IRA induzida pela dengue grave<sup>26</sup>. Isso mostra que a IRA tem um importante papel no prognóstico do paciente com dengue. Apesar de os aspectos de maior período de internação e mortalidade apontarem para um pior prognóstico do paciente, o tratamento específico para IRA induzida pela dengue ainda é limitado e não está muito bem estabelecido.

A avaliação do paciente no caso de sinais de alerta da dengue grave junto com a avaliação da volemia são importantes pontos de partida na prevenção de IRA nos pacientes com dengue. A administração de fluidos deve ser otimizada (preferencialmente cristaloides) com taxas de infusão e tonicidades controladas, para evitar distúrbios na osmolaridade, sobrecarga hídrica e piora no extravasamento de fluido intravascular<sup>50</sup>.

A manutenção do balanço eletrolítico deve ser priorizada, devido à alta prevalência de hiponatremia nesses pacientes, sendo importante que a fluidoterapia seja de tonicidade mais elevada, se detectada essa anormalidade eletrolítica. O monitoramento dos níveis séricos de creatinofosfocinase (CK) é importante para detecção precoce de rabdomiólise<sup>48,50</sup>. O uso de corticoides nos pacientes com dengue ainda é controverso e não há indicação de seu uso em casos ou na prevenção de IRA nos pacientes com dengue<sup>48,51,52</sup>.

Por fim, a terapia de substituição renal pode ser necessária em alguns pacientes com IRA, especialmente na presença de uremia e hipercatabolismo, acidose metabólica, hipercalemia e hipervolemia refratários. Em doentes instáveis com dengue hemorrágica e IRA em tratamento dialítico, a hemodiálise contínua tem sido recomendada naqueles serviços onde se encontra disponível, havendo sugestão de que a diálise peritoneal esteja associada a piores desfechos<sup>35,50,53</sup>.

É muito importante a pronta avaliação médica criteriosa nos pacientes com dengue grave, com manutenção da volemia, evitando o uso de drogas nefrotóxicas, com monitoramento clínico e laboratorial para identificação precoce da presença de IRA para permitir o melhor manejo da condição e de suas complicações.

Ressaltamos a necessidade de acompanhamento pós-alta dos indivíduos que desenvolveram IRA na dengue. Sabe-se que pacientes com acometimento renal agudo, sem DRC prévia, podem evoluir para DRC. Nos casos de indivíduos com DRC agudizada

## MANEJO DA IRA INDUZIDA PELA DENGUE

associada à infecção pelo vírus da dengue, evolução para estágios mais avançados da doença pode ocorrer<sup>54,55</sup>.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

PRB concepção; pesquisa; metodologia; redação e revisão crítica do manuscrito. GRP pesquisa e redação do manuscrito. MLNB pesquisa e redação do manuscrito. RAAL pesquisa e redação do manuscrito. VDAD concepção; pesquisa; redação, revisão crítica e validação do manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Dengue bulletin. Geneva: WHO; 2020.
- World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue [Internet]. Geneva: WHO; 2021; [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Aurpibul L, Khumlue P, Ayuthaya SI, Oberdorfer P. Dengue shock syndrome in an infant. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014; 2014:bcr2014205621. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2014/bcr-2014-205621>
- Cattarino L, Rodriguez-Barraquer I, Imai N, Cummings DAT, Ferguson NM. Mapping global variation in dengue transmission intensity. *Sci Transl Med*. 2020 Jan;12(528):1-11.
- Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de Arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas 1 a 50, 2020. *Bol Epidemiológico Arboviroses*. 2020;51(24):1-13.
- Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020. *Bol Epidemiológico* [Internet]. 2021; 52(3):1-31. Available from: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/01/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_3.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/01/boletim_epidemiologico_svs_3.pdf)
- Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de Arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika). *Bol Epidemiológico Arboviroses*. 2019;51(24):1-13.
- Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh Chau N, Wills B. Dengue [Internet]. 2012 Apr; [cited 2021 Jul 12]; 366(15):1423-32. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1110265>
- Khetarpal N, Khanna I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *J Immunol Res*. 2016;2016(3):6803098.
- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015 Jan;385(9966):453-65.
- Bezerra JMT, Sousa SC, Tauil PL, Carneiro M, Barbosa DS. Evolution of dengue virus serotypes and their geographic distribution in Brazilian federative units: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol*. 2021 Apr;24:e210020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210020>
- Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (denv-5): a new public health dilemma in dengue control. *Med J Arm Forces* [Internet]. 2015 Jan; [cited 2021 Aug 26]; 71:67-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609867/>
- Normile D. Tropical Medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science*. 2013 Oct;342(6157):415.
- Taylor-Robinson A. A putative fifth serotype of dengue - potential implications for diagnosis, therapy and vaccine design. *Int J Clin Med Microbiol* [Internet]. 2016 Mar; [cited 2021 Nov 25]; 1(1). Available from: <https://www.graphyonline.com/archives/IJCMM/2016/IJCMM-101/index.php>
- Ajlan BA, Alafif MM, Alawi MM, Akbar NA, Aldigs EK, Madani TA. Assessment of the new World Health Organization's dengue classification for predicting severity of illness and level of healthcare required. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019; [cited 2021 Jul 12]; 13(8):e0007144. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007144>
- World Health Organization (WHO). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009.
- Diptyanusa A, Phumratanaprapin W, Phonrat B, Poovorawan K, Hanboonkunupakarn B, Sriboonvorakul N, et al. Characteristics and associated factors of acute kidney injury among adult dengue patients: a retrospective single-center study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210360.
- Cardoso IM, Cabidelle ASA, Borges PCL, Lang CF, Calenti FG, Nogueira LO, et al. Dengue: formas clínicas e grupos de risco em município de alta incidência do sudeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Aug;44(4):430-5.
- Kuo MC, Lu PL, Chang JM, Lin MY, Tsai JJ, Chen YH, et al. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Sep; [cited 2021 Jul 12]; 3(5):1350-6. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/3/5/1350>
- Ken FV, Eng CC, Hoo YK, Ming LJ, Yik CC, Mohammad Nor FS, et al. 060 Prevalance and outcome of acute kidney injury in dengue patients in suburban area of Pahang. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):S5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.032>
- Mehra N, Patel A, Abraham G, Reddy YNV, Reddy YNV. Acute kidney injury in dengue fever using acute kidney injury network criteria: incidence and risk factors. *Trop Doct* [Internet]. 2012; [cited 2021 Jul 12]; 42(3):160-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472317/>
- Daher EDF, Silva GB, Vieira APF, Souza JB, Falcão FS, Costa CR, et al. 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*. 2014 Jan/Feb;47(1):86-9.
- Diptyanusa A, Phumratanaprapin W. Predictors and outcomes of dengue-associated acute kidney injury. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021; [cited 2021 Nov 25]; 105(1):24-30. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/105/1/article-p24.xml>
- Gurugama P, Jayarajah U, Wanigasuriya K, Wijewickrama A, Perera J, Seneviratne SL. Renal manifestations of dengue virus infections. *J Clin Virol*. 2018;101:1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.001>
- Patel ML, Himanshu D, Chaudhary SC, Atam V, Sachan R, Misra R, et al. Clinical characteristic and risk factors of acute kidney injury among dengue viral infections in adults: a retrospective analysis. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2019 Jan; [cited 2021 Jul 12]; 29(1):15-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814788/>
- Mallhi TH, Khan AH, Adnan AS, Sarriff A, Khan YH, Jummaat F. Incidence, characteristics and risk factors of acute kidney injury among dengue patients: a retrospective

- analysis. PLoS One [Internet]. 2015 Sep; [cited 2021 Jul 12]; 10(9):e0138465. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138465>
27. Thomas ETA, George J, Sruthi D, Vineetha NS, Gracious N. Clinical course of dengue fever and its impact on renal function in renal transplant recipients and patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2019 May;24(5):564-8.
  28. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune mediated cytokine storm and its role in severe dengue. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 Jul; [cited 2021 Jul 13]; 39(5):563. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401256/>
  29. Luplerdlop N, Missé D, Bray D, Deleuze V, Gonzalez JP, Leardkamolkarn V, et al. Dengue-virus-infected dendritic cells trigger vascular leakage through metalloproteinase overproduction. *EMBO Rep* [Internet]. 2006 Nov; [cited 2021 Aug 26]; 7(11):1176-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17028575/>
  30. St John AL, Rathore APS, Raghavan B, Ng ML, Abraham SN. Contributions of mast cells and vasoactive products, leukotrienes and chymase, to dengue virus-induced vascular leakage. *Elife* [Internet]. 2013 Apr; [cited 2021 Aug 26]; 2:e00481. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638300/>
  31. Jain A, Pandey N, Garg R, Kumar R. IL-17 level in patients with Dengue virus infection & its association with severity of illness. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Apr; [cited 2021 Jul 13]; 33(3):613-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274801/>
  32. Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 Jul; [cited 2021 Jul 13]; 11;532-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21760609/>
  33. Dayarathna S, Jeewandara C, Gomes L, Somathilaka G, Jayathilaka D, Vimalachandran V, et al. Similarities and differences between the 'cytokine storms' in acute dengue and COVID-19. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec; [cited 2021 Jul 13]; 10(1):19839. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199778/>
  34. Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdmann EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 Nov; 22(11):3322-6. Available from: [http://www.oxfordjournals.org/our\\_journals/ndtplus/](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/ndtplus/)
  35. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Apr;80(4):651-5.
  36. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes MV. The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: histopathology, ultrastructure and virus replication. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e83386.
  37. Ahsan J, Ahmad S, Rafi T. Postmortem findings in fatal dengue haemorrhagic fever. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2018 Jun; [cited 2021 Jul 13]; 28(6):S137-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866250/>
  38. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis*. 2004 Apr;189(8):1411-8.
  39. Araújo SA, Cordeiro TM, Belisário AR, Araújo RFA, Marinho PES, Kroon EG, et al. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: dengue and Zika virus infection. *Clin Kidney J*. 2019 Jun;12(3):355-61.
  40. Futrakul P, Poshyachinda V, Mitrakul C, Kun-Anake C, Boonpucknavig V, Boompucknavig S, et al. Renal involvement and reticulo-endothelial-system clearance in dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 1973 Jan; [cited 2021 Jul 13]; 56(1):33-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4685998/>
  41. Boonpucknavig S, Vuttiviroj O, Boonpucknavig V. Infection of young adult mice with dengue virus type 2. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1981 Jan; [cited 2021 Jul 13]; 75(5):647-53. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/75/5/647/1902330>
  42. Wiwanitkit V. Letter to the Editor: immune complex: does it have a role in pathogenesis of renal failure in dengue infection? *Ren Fail*. 2005 Jan;27(6):803-4. DOI: <https://doi.org/10.1080/08860220500244914>
  43. Wiwanitkit V. Dengue virus nonstructural-1 protein and its structural correlation to human integrin/adhesin proteins. *Internet J Infect Dis*. 2012;4(1):2-5.
  44. Schmidt T, Luebbe J, Paust H, Panzer U. Mechanisms and functions of IL-17 signaling in renal autoimmune diseases. *Mol Immunol* [Internet]. 2018 Dec; [cited 2021 Jul 13]; 104:90-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448610/>
  45. Wang F, Yin J, Lin Y, Zhang F, Liu X, Zhang G, et al. IL-17C has a pathogenic role in kidney ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Jun; [cited 2021 Jul 13]; 97(6):1219-29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331702/>
  46. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72.
  47. Mishra A, Kumar Singh V, Nanda S. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in dengue fever. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015; 2015:bcr2014209074. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174727/>
  48. Oliveira JFP, Burdmann EA. Dengue-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2015 Dec;8(6):681-5.
  49. Wiersinga WJ, Scheepstra CG, Kasantardjo JS, Vries PJ, Zaaijer H, Geerlings SE. Dengue fever-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2006;43:800-1.
  50. Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol*. 2016 Apr;161(4):771-8.
  51. Nguyen THT, Nguyen THQ, Vu TT, Farrar J, Hoang TL, Dong THT, et al. Corticosteroids for dengue - why don't they work? *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Dec; [cited 2021 Jul 13]; 7(12):e2592. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349598/>
  52. Tam DTH, Ngoc TV, Tien NTH, Kieu NTT, Thuy TTT, Thanh LTC, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Nov; [cited 2021 Jul 13]; 55(9):1216-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22865871/>
  53. Goonasekera CDA, Thenuwara BG, Kumarasiri RPV. Peritoneal dialysis in dengue shock syndrome may be detrimental. *J Trop Med*. 2012;2012:917947.
  54. Yu SMW, Bonventre JV. Acute kidney injury and maladaptive tubular repair leading to renal fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2020 May; [cited 2021 Jul 13]; 29(3):310-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205583/>
  55. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul; [cited 2021 Jul 13]; 371(1):58-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988558/>