



**POSSÍVEL COINFEÇÃO ENTRE COVID-19 E DENGUE E EXAMES
LABORATORIAIS QUE CONTRIBUEM PARA O DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS**
*POSSIBLE COINFECTION BETWEEN COVID-19 AND DENGUE AND LABORATORY
ASSAY THAT CONTRIBUTE TO THE DIAGNOSIS OF THE DISEASES*

FARIA, Ana Beatriz Sabino¹; MACHADO, Ketlen Giovanna de Moraes¹; RODRIGUES,
Juliana Cristine Rovani²; FILHO, Francisco Anaruma²; ¹Graduandas do Curso de
Biomedicina – Universidade São Francisco; ²Docentes do Curso de Biomedicina –
Universidade São Francisco;
ana.sabino@mail.usf.edu.br
ketlen.machado@mail.usf.edu.br

RESUMO. A dengue é uma doença febril causada pelo vírus *DENV*. O vírus apresenta quatro sorotipos como, *DENV 1*, *DENV 2*, *DENV 3* e *DENV 4*. A doença ocorre principalmente nos países tropicais e subtropicais, sendo considerada endêmica no Brasil. Com a pandemia causada pela *covid-19*, as medidas de prevenção e controle da dengue foram diretamente afetadas, em razão da sobrecarga nos sistemas públicos de saúde. O objetivo deste trabalho foi avaliar a existência de uma possível coinfeção durante a pandemia e analisar os exames laboratoriais que contribuem para o diagnóstico das doenças, a fim de garantir tratamento adequado e eficaz ao paciente e melhora na qualidade de vida. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados: Scielo, Google acadêmico, Pubmed no período entre 2012 a 2022. A dengue e a covid - 19. Com os resultados prévios, concluímos que as infecções simultâneas apresentam algumas similaridades entre si principalmente entre as manifestações clínicas entre dengue hemorrágica e covid-19, pois as duas doenças induzem a ativação das células imunes, liberando citocinas pró-inflamatórias e isto pode levar ao extravasamento de plasma, causando trombocitopenia e coagulopatia. Hipóteses mecânicas estão sendo elucidadas para comprovar a existência de coinfeção em países endêmicos. Entretanto, sabe-se que a precariedade na disponibilidade e execução dos exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico de ambas infecções podem contribuir para o aparecimento de coinfeção, provocando atraso nos tratamentos e sobrecarga no Sistema Único de Saúde (SUS).

Palavras-chave: dengue, *Sars-Cov-2*, diagnóstico laboratorial.

ABSTRACT. Dengue is a febrile illness caused by the *DENV* virus. The virus has four serotypes, *DENV 1*, *DENV 2*, *DENV 3* and *DENV 4*. The disease occurs mainly in tropical and subtropical countries, being considered endemic in Brazil. With the pandemic caused by covid-19, dengue prevention and control measures were directly affected, due to the overload in public health systems. The objective of this work was to evaluate the existence of a possible co-infection during the pandemic and to analyze the laboratory tests that contribute to the diagnosis of diseases, in order to guarantee adequate and effective treatment for the patient and improve the quality of life. To this end, a bibliographic survey was carried out in the following databases: Scielo, Google academic, Pubmed in the period between 2012 and 2022. between the clinical manifestations between dengue hemorrhagic fever and *covid-19*, as the two diseases induce the activation of immune cells, releasing pro-inflammatory cytokines and this can lead to plasma extravasation, causing thrombocytopenia and coagulopathy.

Mechanistic hypotheses are being elucidated to prove the existence of co-infection in endemic countries. However, it is known that the precariousness in the availability and execution of laboratory tests used for the diagnosis of both infections can contribute to the appearance of co-infection, causing delays in treatments and overloading the Unified Health System (SUS).

Keywords: dengue, *Sars-Cov-2*, laboratory diagnosis.

INTRODUÇÃO

1.1 Dengue e sua incidência no Brasil

A dengue é uma doença infecciosa febril causada pelo agente etiológico *DENV*, sendo responsável por desencadear 1.172.882 casos da doença no Brasil e acarretar 585 óbitos por ano no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Atualmente, foram registrados 200 óbitos somente neste ano no estado de São Paulo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2021). A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a dengue como doença tropical negligenciada (DTN), uma vez que essa infecção se manifesta tanto pelos aspectos político e social quanto econômico da população local (OPAS, 2013).

Nos últimos dez anos, observou-se um aumento exacerbado da dengue nos países da Ásia, do Oceano Índico e nos demais que compõem a América Latina (OLIVE *et.al*, 2020). Sabe-se que essa doença se destaca principalmente em países tropicais e subtropicais decorrente da oscilação climática, processo de urbanização descontrolado e armazenamento inadequado de água (GUZMAN & HARRIS, 2015; VIANA & IGNOTTI, 2013).

No Brasil, essa doença se destaca principalmente no período mais chuvoso de cada região, comumente no primeiro semestre do ano, onde nota-se um aumento no número de criadouros do vetor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). A fêmea do mosquito *Aedes aegypti* deposita os ovos acima do nível da água, em latas, pneus, caixas d'água, calhas e vasos de plantas, e no período da chuva, observa-se um aumento no nível da água que entra em contato direto com os ovos propiciando a sua rápida eclosão (FIOCRUZ, 2013). Uma vez infectada com o vírus da dengue, a fêmea do mosquito se torna hospedeiro definitivo com potencial de postular entre 100 e 200 ovos a cada ciclo que dura aproximadamente 5 dias (FIOCRUZ, 2013). Existe uma variedade de espécie de *Aedes* capaz de veicular a doença em condições laboratoriais, sendo esse o *A. albopictus*. Porém, por possuir hábitos rurais e o fato de não serem encontrados mosquitos já infectados no ambiente, faz com que essa espécie não apresente incidência no país (FIOCRUZ, 2013; OPAS, 2019).

Quanto às características morfológicas do mosquito *Aedes aegypti*, destacam-se as listras brancas espalhadas pelo tronco, asas translúcidas, barulho quase inaudível ao hospedeiro e é comumente encontrado em áreas urbanizadas, com maior densidade da população e ambiente que fornece condições favoráveis à oviposição das fêmeas (KETHARPAL & KHANNA; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

O vírus *DENV* é pequeno, envelopado, cujo genoma é RNA simples, pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* (Figura 1) (KING *et al.*, 2021). Além disso, é constituído morfológicamente por três estruturas proteicas funcionais tais como, envelope, núcleo e membrana e por proteínas não funcionais denominadas NA (Figura 1) (KING *et al.*, 2021).

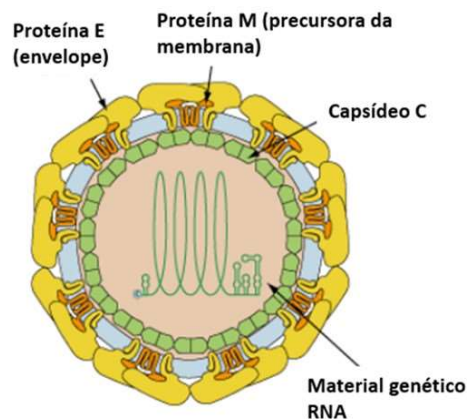


Figura 1: Estrutura viral do *DENV* (Fonte adaptada: DAMACENA *et al.*, 2021).

O vírus possui quatro diferentes sorotipos como, *DENV-1*, *DENV-2*, *DENV-3* e *DENV-4*, que estão distribuídos pelo país (Figura 2) (OPAS, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Entretanto, os sorotipos *DENV-1* e *DENV-2* prevalecem em quase todos os estados brasileiros (Figura 2).

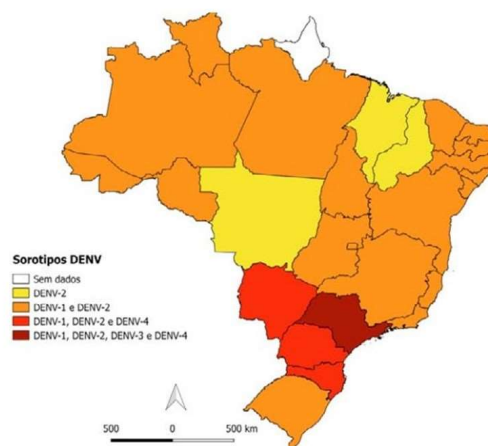


Figura 2: Distribuição dos sorotipos *DENV* nos estados brasileiros. (Fonte: Ministério da Saúde, 2021).

Sabe-se que a infecção por dengue confere imunidade vitalícia ao sorotipo adquirido e o risco do desenvolvimento da forma grave da doença está diretamente relacionada ao número de infecções subsequentes (OPAS, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A doença é transmitida pela picada da fêmea do mosquito denominado *Aedes aegypti* infectado com o vírus *DENV* no hospedeiro humano (FIOCRUZ, 2013). Na pele, o vírus *DENV* infecta e replica dentro das células queratinócitos, fibroblastos, células de langerhans, dendríticas e macrófagos (CERNY *et al.*, 2014; SCHMID E HARRIS, 2014). Ao introduzir na derme, o patógeno alcança a corrente sanguínea acometendo outras células (BEGUM *et al.*, 2019). Ao entrar na célula hospedeira, se liga ao receptor presente na sua membrana

plasmática e com auxílio das proteínas M e E presentes na membrana e envelope, respectivamente, é internalizado na célula humana (GUZMAN *et.al*, 2016; KING *et. al*, 2020). A resposta imune inata é a primeira a ser produzida seguida pela resposta adaptativa com a produção e liberação de linfócitos T e consequentemente a presença do antígeno NS1 no sangue dos infectados já no início da infecção (GUZMAN *et.al*, 2016; DAMACENA *et.al*, 2021). A concentração de NS1 está relacionada à gravidade da doença, a qual permite ao vírus infectar o sistema digestivo, pulmonar e cardíaco (GUZMAN *et.al*, 2016; DAMACENA *et.al*, 2021).

A sintomatologia se manifesta após um período de incubação do vírus entre 3 e 7 dias após a transmissão da doença e se divide clinicamente em 3 fases tais como, febril, crítica e de recuperação instantânea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SIMMONS *et.al*, 2012). A fase febril ocorre acompanhada de dor de cabeça e muscular e, em alguns casos, há presença de petéquias, enquanto a fase crítica acomete principalmente crianças e jovens, é caracterizada por manifestações hemorrágicas nas regiões de mucosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SIMMONS *et.al*, 2012). Na fase de recuperação, definida no período de 72 horas que sucedem a transmissão da doença, nota-se o retorno à normalidade da permeabilidade vascular anteriormente alterada e consecutivamente a melhora dos sintomas no indivíduo infectado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SIMMONS *et.al*, 2012). Entretanto, durante a recuperação espontânea verifica-se a presença de uma erupção maculopapular em até 65% dos infectados, normalmente de faixa etária mais jovem, mas que geralmente é resolvida em até 1 semana após recuperação dos sintomas (SIMMONS *et.al*, 2012; HUANG *et.al*, 2016).

Em 2013, Viana e Ignotti defenderam que independente da sazonalidade da doença, existe a circulação do vetor em períodos de baixas temperaturas climáticas, resultando na necessidade de ações de vigilância e controles sanitários por todo o ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; VIANA & IGNOTTI, 2013).

1.2 A covid-19

A *covid-19* é uma doença desencadeada pelo vírus *SARS-Cov-2* que acomete principalmente o sistema respiratório humano (MOHAMADIAN *et al.*, 2021). A doença adotou essa nomenclatura devido a referência ao inglês, *Corona Virus Disease* e ao ano de 2019 quando apareceram os primeiros casos da doença em Wuhan, na China (FIOCRUZ, 2020; ROTHAN E BYRAREDDY, 2020). Em 2020, a OMS declarou estado de emergência e decretou a *covid-19* como problema de saúde pública mundial (ROTHAN E BYRAREDDY, 2020). Em decorrência da rápida evolução do quadro clínico e elevada fatalidade da doença, medidas emergenciais foram adotadas pela OMS, a fim de evitar a propagação do vírus, facilitar a sua detecção e rastrear os indivíduos contaminados (OPAS, 2020).

O *SARS-Cov-2* é um vírus, genoma RNA de fita simples, apresenta cerca de 16 proteínas estruturais, sendo proteína de membrana (M), proteína de nucleocapsídeo (N), proteína *spike* (S) e proteína de envelope (E) (Figura 3) SILVA *et al.*, 2022; PALÚ, 2021; YUCE *et.al.*, 2022; DAMACENA *et.al.*, 2021). O vírus entra na célula através da ligação do *Receptor Binding Domain* (RBD), localizado na proteína S, com o receptor ECA 2 (SOUZA *et.al.*, 2020; MOHAMADIAN *et. al.*, 2021). Desta maneira, o vírus infecta a célula e iniciar o seu processo de replicação (SOUZA *et.al.*, 2020; MOHAMADIAN *et. al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2022; PALÚ, 2021; YUCE *et.al.*, 2022; DAMACENA *et.al.*, 2021).

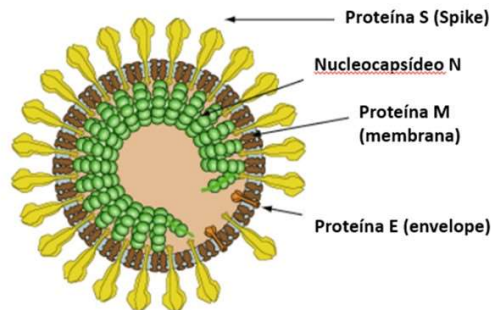


Figura 3: Representação viral do *Sars-CoV-2*. (Fonte adaptada: DAMACENA *et al.*, 2021).

A ECA2 é expressa em diversos tecidos do organismo tais como, nos pneumócitos que são células do trato respiratório, células epiteliais dos vasos sanguíneos, rins e intestino (Figura 4) (SILVA *et.al*, 2021). A expressão de ECA2 desencadeia o desequilíbrio no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que regula funções essenciais do organismo como, a conservação da pressão arterial, regulação hídrica, sódica e outras funções metabólicas (POLLARD *et.al*, 2020; SOUSA *et.al*, 2020; SOUZA *et.al*, 2021). Entretanto, com a *covid-19* observa-se a desregulação do SRAA e consequentemente a produção e liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, as quais são responsáveis pela evolução a fase grave da doença (Figura 4) (POLLARD *et.al*, 2020; SOUSA *et.al*, 2020; SOUZA *et.al*, 2021).

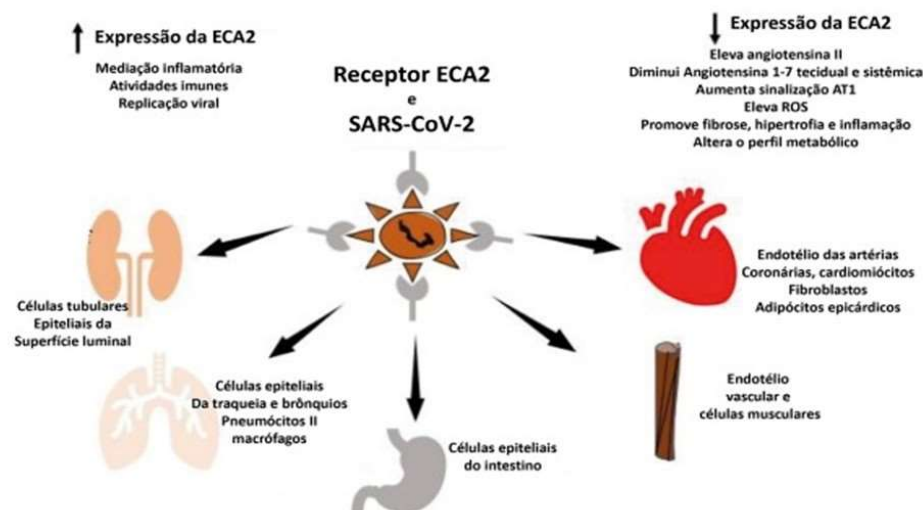


Figura 4: Expressão de ECA2 nos tecidos e atividade do *SARS-CoV-2* nos mesmos. (Fonte: SOUZA *et. al.*, 2021).

A infecção ocasionada pela covid-19 acarreta a manifestação de sintomas que podem evoluir de problemas respiratórios até a falência de órgãos, com elevada taxa de mortalidade (SILVA *et.al.*, 2021). Estudos mostraram que a covid-19 pode se agravar na presença de

comorbidades como, diabetes, obesidade, hipertensão arterial e doenças respiratórias (SOUSA *et.al.*, 2020; BASTOS *et.al.*, 2020).

A transmissão da doença acontece principalmente pela liberação de gotículas e aerossóis respiratórios no ambiente, entretanto o contato oral fecal vem recebendo destaque atualmente (LOTFI *et.al.*, 2020). Desta forma, os órgãos governamentais determinaram a implantação do *lockdown* (LOTFI *et.al.*, 2020).

Compreende-se que a capacidade em aplicar as medidas de prevenção da covid-19 não foi semelhante entre os países (DEMENECH *et.al.*, 2020). Entretanto, o uso de máscara se destacou como uma das principais recomendações de biossegurança adotada mundialmente e, quando associada às outras práticas como rotina de higienização das mãos e ao distanciamento social, observou-se uma redução significativa na transmissão da doença (OPAS, 2020; WHO, 2020).

Contudo, tanto a covid-19 como a dengue podem apresentar desde sintomas leves como dor de cabeça, dor abdominal, diarreia, coriza, dor no corpo (muscular) e febre, até um agravo instantâneo, com insuficiência respiratória, no caso da covid-19 e problemas relacionados à coagulação que podem ser compartilhados com as duas doenças, necessitando de internação (HARAPAN *et. al.*, 2021; LUNA *et. al.*, 2021). Em ambos os casos, as medidas de prevenção são essenciais para o combate das mesmas na população (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2013; NACHER, 2020). Estudos prévios sugerem a existência de uma possível coinfeção entre covid-19 e dengue devido à falta de diagnósticos específicos, uma vez que os sinais e sintomas de ambas as doenças são parecidos. No entanto, essa interação entre as doenças ainda não foi bem elucidada (OLIVE *et.al.*, 2020; NACHER *et.al.*, 2020; HARAPAN *et.al.*, 2021).

Desta forma, o objetivo deste artigo foi avaliar a existência de uma possível coinfeção durante a pandemia e analisar os exames laboratoriais que contribuem para o diagnóstico das doenças, a fim de garantir tratamento adequado e eficaz ao paciente e melhora na qualidade de vida.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento teórico deste artigo científico, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e sites de organizações governamentais, no período de agosto a novembro de 2022.

Além disso, utilizou-se artigos na língua portuguesa e inglesa abordando as seguintes palavras-chaves: dengue, *SARS-Cov-2*, covid-19, coinfeção, doença negligenciada.

Como mostrado pelo fluxograma (FIGURA 5), a seleção dos artigos foi realizada com base na relação e relevância do tema com o desenvolvimento do trabalho. Inicialmente, foram selecionados 64 artigos e 58 foram utilizados como base bibliográfica. Os demais, totalizando 6 estudos, foram excluídos devido à falta de relevância e contribuição para este artigo (Figura 5).

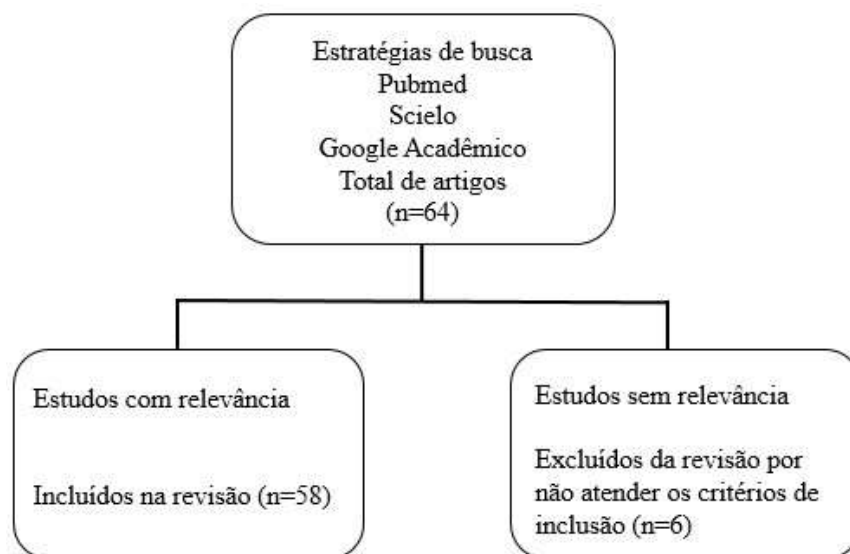


Figura 5- Fluxograma da pesquisa bibliográfica realizada no período de agosto a novembro de 2022, para o desenvolvimento teórico do artigo científico (Fonte: Autoria Própria).

DESENVOLVIMENTO

1.1 Coinfecção covid-19 e dengue

Em 2020, observou um aumento de 19% nos casos de dengue no Brasil quando comparados ao período de 2018 e 2019 (FREITAS *et.al*, 2020; MASCARENHAS *et.al*, 2020; LORENZ *et.al*, 2020; SILVA *et.al*, 2021; OLIVE *et.al*, 2020; NACHER *et.al*, 2020). Com o isolamento social, muitas ações de controles vetoriais, pulverização, mobilização social, tratamento terapêutico e campanhas para eliminação dos focos de água parada, foram reduzidas e com a disseminação e aumento nos casos da covid-19, os problemas de saúde pública se intensificaram, ocasionando prejuízos relevantes para o acompanhamento, tratamento e diagnóstico de outras doenças, como da dengue (OLIVE *et.al*, 2020; MASCARENHAS *et.al*, 2020).

Atualmente, várias hipóteses mecanísticas vêm sendo discutidas quanto às vias de ativação e inibição estimuladas que possibilitam similaridades nas manifestações clínicas na dengue hemorrágica e covid-19. Entretanto, nenhuma delas ainda foi bem elucidada na literatura científica (Figura 5).

Estudo publicado por Harapan e colaboradores (2020), sugere que *DENV* e *SARS-CoV-2* ocasionam extravasamento plasmático por induzir a ativação de células imunes, aumentar os níveis de mediadores inflamatórios, ou seja, estimular a produção e liberação de fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL6), e aumentar a permeabilidade vascular (Figura 5) (MALIBARI *et. al.*, 2020). Além disso, as doenças promovem trombocitopenia e coagulopatia por vias diferentes (Figura 5). O *DENV* pode causar trombocitopenia através da destruição acelerada de plaquetas, ou pela supressão da medula óssea e consequentemente pela redução significativa da megacariopoese, e essa refletir na coagulopatia (Figura 5) (MALIBARI *et. al.*, 2020). Contudo, hipóteses sugerem que vírus *SARS-CoV-2* ao causar dano endotelial desencadeia a apoptose de plaqueta ou inibe a produção de plaquetas pela medula óssea levando a trombocitopenia e esta a coagulopatia

(Figura 5) (MALIBARI *et. al.*, 2020). A coagulopatia na dengue causa sangramento severo evoluindo ao óbito, enquanto na covid-19 observa-se um estado de hipercoagulação, tromboembolismo venoso e arterial que podem levar à morte (Figura 5) (MALIBARI *et. al.*, 2020).

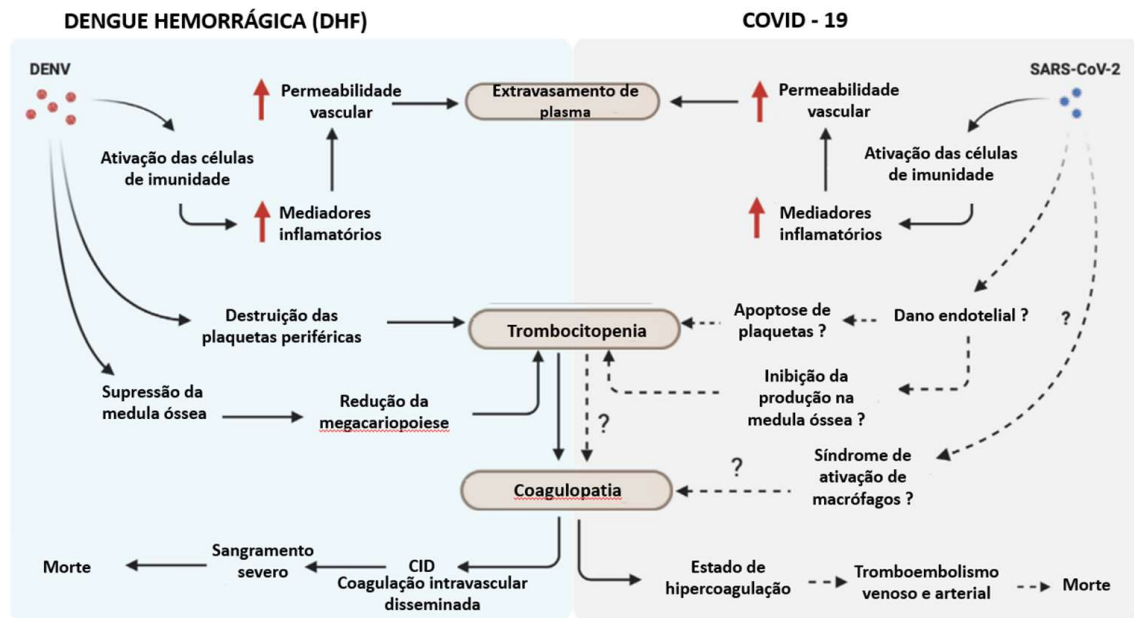


Figura 5: Hipóteses de vias mecanísticas na fisiopatologia entre dengue hemorrágica e covid-19, no contexto hematológico (HARAPAN *et. al.*, 2020). (Fonte adaptada: HARAPAN *et. al.*, 2020).

Foi observado que pacientes com infecção prévia da dengue não evoluíram para a fase grave da covid-19, sugerindo proteção imunológica adquirida (NICOLELIS *et.al.*, 2020). Entretanto, pesquisadores vêm relatando a presença de reatividade cruzada entre ambas as infecções e esta pode acontecer com um ou mais sorotipos da dengue (NICOLELIS *et.al.*, 2020; LUNA *et.al.*, 2021). Corroborando com esses dados, Silvestre e colaboradores (2020), analisaram amostras de 2.351 indivíduos infectados pelo *Sars-CoV-2* e mostraram que 50% desses indivíduos, que haviam sido infectados anteriormente com o vírus *DENV* não desenvolveram a fase grave da covid-19, quando comparado aos demais 50% que apresentaram dengue e evoluíram para a fase grave da covid-19 (SILVESTRE *et.al.*, 2020).

Hipoteticamente, a dengue garante uma imunidade preexistente a covid-19 através da produção de anticorpos IgM após os primeiros dias de sintomas, atingindo o pico entre 07 e 14 dias e esses desaparecem após 50 a 60 dias (MALIBARI *et. al.*, 2020). Paralelamente, os linfócitos B são ativados e iniciam a produção de anticorpos IgG por volta de 2 semanas, após o início dos sintomas, e estes permanecem reagentes ao longo da vida do paciente, garantindo a sua imunidade ao sorotipo *DENV* (MALIBARI *et. al.*, 2020). Na coinfeção, como a positividade do IgM é mais curta, os resultados falsos negativos para covid-19 refletem na ação dos anticorpos anti *DENV* ainda no organismo, impossibilitando assim a manifestação clínica da covid-19 ou até mesmo a internalização do vírus na célula hospedeira (NICOLELIS *et. al.*, 2020).

No entanto, relatos na literatura acreditam na disputa dos patógenos pela via de entrada na célula, visando somente a internalização de um único agente etiológico durante a coinfeção através do fenômeno chamado interferência viral. Visto que, um vírus bloqueia o crescimento de outro devido a competição pelo recurso de células-alvo (DAMACENA *et.al.*, 2021; PINKY & DOBROVOLNY, 2016). Alguns pesquisadores mostraram que o vírus *SARS COV-2* bloqueia a ação da ECA2 reduzindo a quantidade de macrófagos e monócitos, células-alvo do *DENV* (MALIBARI *et.al.*, 2020; AMARAL & PETRETSKI, 2012).

Por outro lado, Lustig e colaboradores (2020) analisaram 55 amostras de indivíduos infectados por *SARS COV-2*, confirmados por *RT-PCR*, através do teste rápido e testes de imunoensaio enzimático (ELISA) para dengue. Com o teste rápido foram obtidas 9 amostras IgM reagente, 2 amostras IgG reagente e 1 amostra com IgM e IgG reagente, totalizando 12 indivíduos positivos para dengue, enquanto ELISA resultou em 14 amostras positivas para dengue (LUSTIG *et.al.*, 2020).

Lustig e colaboradores (2020), avaliaram 95 amostras de pacientes infectados com dengue em setembro de 2019 e essas foram submetidas ao teste rápido sorológico para covid-19. Estas resultaram em 16 amostras com IgA reagente e 5 amostras com IgG reagente, totalizando 21 amostras positivas para covid-19 (LUSTIG *et.al.*, 2020). Desta forma, os pesquisadores sugerem a existência de possíveis semelhanças entre os epítomos de *SARS COV-2* na proteína S e na proteína E (envelope) do vírus *DENV*, assim resultando em reatividade cruzada, ou seja, em resultados falsos positivos (LUSTIG *et.al.*, 2020). No entanto, ainda é necessário mais estudos para elucidação desse mecanismo na coinfeção (LUSTIG *et.al.*, 2020).

Ainda em 2020, Nath e colaboradores demonstraram que 13 amostras positivas para *DENV* foram testadas para covid-19 e para anticorpos anti-DENV IgM e IgG da dengue por meio da metodologia do teste rápido. Observaram IgG reagente e IgM reagente para dengue em 5 amostras positivas para o teste da covid-19 (NATH *et. al.*, 2020). Com isso mostraram que reagentes para a realização dos exames laboratoriais possuem baixa especificidade, os quais podem conferir resultados falsos positivos para as duas doenças (NATH *et. al.*, 2020). Ademais, os autores defendem que ambas as infecções quando presentes simultaneamente acarretam em diagnósticos errôneos e uma falsa concepção de coinfeção (GIOVANNINI e FERRO, 2020; NATH *et. al.*, 2020; DAMACENA *et. al.*, 2020).

Malibari e colaboradores (2020), observaram ainda no período pandêmico o caso de um paciente confirmado para dengue pelo exame sorológico e também positivo para o teste de covid-19 pelo *RT-PCR*. Além disto, após 4 dias de infecção, o exame de sorologia foi negativo para covid-19 (MALIBARI *et.al.*, 2020). Com isso, propuseram duas hipóteses: ou o paciente apresentou infecção simultânea ou o vírus *DENV* resultou em falso positivo para *SARS-CoV-2* (MALIBARI *et.al.*, 2020). Desta forma, o autor sugere que resultado falso positivo para testes moleculares são raros, porém não são improváveis sendo assim necessário mais estudos para confirmar ou anular essa teoria (MALIBARI *et.al.*, 2020).

Tabela 1: Levantamento e comparação de artigos científicos quanto a coinfeção entre covid-19 e dengue.

Autores	Metodologia	Resultados
MASYENI <i>et. al</i> , 2021	Estudo de caso.	Hipótese de reação cruzada entre <i>DENV/ SARS-Cov-2</i> e estudo dos diagnósticos das doenças.
OLIVE <i>et.al</i> , 2020	Revisão de literatura e relato de casos.	Relatou epidemias simultâneas de covid-19/ dengue com subnotificações de casos e diagnóstico errôneo, acarretando na piora dos pacientes.
NACHER <i>et.al</i> , 2020	Revisão de literatura e relato de caso.	Coinfeção <i>DENV/ SARS-Cov-2</i> por falta de controle vetorial, atrasos nos diagnósticos e subnotificação dos casos de dengue.
NICOLELIS <i>et.al</i> , 2021	Estudo de caso realizado no Brasil.	Reações cruzadas entre covid-19 e dengue em pacientes que foram previamente expostos a dengue e não evoluíram para os sintomas graves da covid – 19.
SILVESTRE <i>et. al</i> , 2020	Estudo de caso.	Metade da população estudada apresentou sintomas leves de covid-19, enquanto a outra metade mostrou evolução para os sintomas mais severos, sendo os que não tiveram contato anterior com a dengue.
HARAPAN <i>et.al</i> , 2021	Revisão de literatura e estudo de caso de coinfeção.	Reação cruzada entre <i>DENV/ SARS-Cov-2</i> . Comparação fisiopatológica no contexto hematológico.
DAMACENA <i>et.al</i> , 2021	Revisão bibliográfica.	Teoria de um diagnóstico errôneo, devido um vírus bloquear a entrada de outro no organismo. Subnotificação de casos de dengue.
MALIBARI <i>et.al</i> , 2020	Relato de caso.	Hipóteses de reação cruzada e estudo do mecanismo fisiopatológico de <i>DENV/ SARS-Cov-2</i> em relação à ECA2.
NATH <i>et.al</i> , 2020	Realização experimental.	Hipótese de reação cruzada entre <i>DENV/ SARS-Cov-2</i> / diagnósticos errôneos.
LUSTIG <i>et.al</i> , 2020	Estudo de dados clínicos.	Hipótese de reação cruzada entre <i>DENV/ SARS-Cov-2</i> .

Tabela 1: (Fonte: Autoria própria).

1.2 Diagnósticos laboratoriais

A dengue e a covid-19 são doenças que não possuem tratamentos específicos e nem características patognomônicas que podem distinguir uma da outra ou mesmo de outras

doenças, isto dificulta o diagnóstico, pois depende de anamnese dos pacientes e testes laboratoriais específicos e para as duas doenças, há períodos específicos da infecção para utilização de cada teste, para obtenção de melhores resultados, sendo assim, o diagnóstico laboratorial adequado é importante para diferenciar as duas patologias independente da similaridade da sintomatologia (LUNA *et. al.*, 2021; NATH *et.al.*, 2020; MALIBARI *et.al.*, 2020; MASCARENHAS *et.a.l.*, 2020).

Com a pandemia houve escassez global de reagentes para diagnóstico, e no método molecular de extração e enzimas, são utilizados kits iguais para detecção da covid-19 e dengue, fazendo com que se acelerasse o processo de esgotamento dos estoques (NACHER *et.al.*, 2020).

A infecção por covid-19 pode levar a resultados falso-positivos em testes de triagem para dengue e vice versa, causando atrasos nos diagnósticos, consequentemente causando maior disseminação dos vírus, atraso nas ações de controle vetorial da dengue e falha nas medidas profiláticas da covid-19, além, da sobrecarga dos sistemas de saúde pública, e desencadeiam consequências graves a população em geral, pois são doenças virais com elevado potencial de propagação entre seres-humanos e que apresentam alto índice de mortalidade e morbidade (VELASCO *et.al.*, 2020; NATH *et.al.*, 2020; HARAPAN *et.al.*, 2021; NAVARRO *et.al.*, 2020; OLIVE *et.al.*, 2020; MASCARENHAS *et.al.*, 2020).

No grupo das sorologias, temos os testes rápidos feitos a partir do método da imunocromatografia para detecção de IgM e IgG, ou seja, quando ocorre a reação entre antígeno e anticorpo tem-se a formação de cor na fita reagente e as amostras utilizadas são soro ou plasma devido ao melhor desempenho no diagnóstico (NOGUEIRA & SILVA, 2020).

Mesmo que seja mais rápido e barato, os testes sorológicos apresentam alto risco de falso-negativo, já que os anticorpos da amostra podem reagir de forma cruzada com o antígeno expressado na fita teste por infecções anteriores (NOGUEIRA & SILVA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Por esse motivo, é recomendado que os testes rápidos sejam utilizados para triagem e complementação diagnóstica com outros exames laboratoriais e testes mais específicos, como o RT-PCR ou até exames de imagem como a tomografia em casos de pneumonia (NOGUEIRA & SILVA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

1.2.1 Dengue

Por possuir semelhança sintomática com outras doenças, o diagnóstico confiável da dengue é crucial para evitar ocorrência de novas epidemias, onde são utilizados desde exames inespecíficos como prova do laço, hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), tempo de tromboplastina parcial (TTP) e tempo de protrombina (TP); e exames específicos como detecção do antígeno NS1 e identificação de anticorpos (BIASSOTI & ORTIZ, 2017).

O hemograma é considerado exame inespecífico primário e revela as principais características clínicas da doença que consistem em leucopenia e trombocitopenia. Além da linfocitose atípica, o exame de prova do laço consiste na identificação de petéquias pelo braço do paciente relacionado ao valor da pressão arterial e o aparecimento de 20 petéquias ou mais resultam em teste positivo; o VHS pode auxiliar no diagnóstico, pois o exame se baseia na sedimentação das hemácias que durante um processo infeccioso pode estar aumentado, como é o caso da dengue; a proteína C reativa (PCR) é liberada durante a fase aguda de um processo inflamatório por meio da estimulação de interleucinas IL-1 e IL-6, ou seja, durante a infecção por dengue a PCR encontra-se aumentada pelas citocinas secretadas pelos monócitos

infectados (BIASSOTI & ORTIZ, 2017). Já em casos de dengue hemorrágica, os exames de TP e TTP são recomendados para acompanhar as fases da coagulação, se está havendo melhoras do paciente (XAVIER *et.al.*, 2014).

Dentre os exames específicos, temos o teste de detecção do NS1, uma glicoproteína imunogênica presente nos vírus *DENV* na fase inicial da infecção teste tem caráter qualitativo e resultados negativos não descartam a infecção pela doença (RAMOS *et. al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; XAVIER *et. al.*, 2014). Este teste deve ser coletado até o 5º dia de sintoma e é realizado através de exames de sangue pelas metodologias imunocromatográficas (teste rápido) e enzimaímunoensaios (ELISA)(RAMOS *et. al.*, 2017).

Os testes sorológicos para anticorpos IgM e IgG, enzimaímunoensaios (ELISA), são baseados em detecção de anticorpos, e devem ser coletados, portanto, a partir do 9º dia de sintomas, a presença de imunoglobulinas G indicam contato com o patógeno e imunidade, enquanto as imunoglobulinas M, são para detectar a fase aguda, sendo expressas desde o sexto dia de sintomas; este teste pode ser usados também para descartar a possibilidade da doença, em caso de resultados negativos (BIASSOTI & ORTIZ, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os testes rápidos IgM e IgG para dengue são testes qualitativos, usados para um diagnóstico mais rápido, ou para descartar e pesquisar outra doença, eles são pela metodologia imunocromatográfica, o período para a coleta são os mesmos usados para a metodologia Elisa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Testes com a metodologia do tipo reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) são considerados padrão-ouro para a detecção da doença, pois através da técnica de isolamento do genoma, é pesquisado o material genético do vírus e também a identificação dos sorotipos (XAVIER *et.al.*, 2014).

1.2.2 Covid-19

Em função ao rápido alastramento da covid-19 no mundo, os testes para detecção da *SARS-CoV-2* foram criados em tempo recorde, a fim de reduzir a disseminação do vírus e contribuir para o isolamento de casos (NOGUEIRA & SILVA, 2020).

Os métodos diagnósticos variam desde testes rápidos e sorológicos até os mais específicos, sendo de pesquisa da proteína viral e exame molecular que detectam o material genético do vírus; para a realização desses testes há dias adequados para a coleta, pois é necessário um período de sintomas específico (LIMA *et.al.*, 2020).

O padrão ouro para diagnóstico da doença é considerado o RT-PCR, método de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa que consiste na amplificação do DNA viral na amostra de escolha do indivíduo como, aspirados nasofaríngeos, swab nasal e oral e secreções respiratórias (LIMA *et.al.*, 2020). Além disso, o ideal é que o material seja obtido entre o 3º e 7º dia de sintomas, pois antes ou após esse período pode ocorrer resultados falso-negativos (NOGUEIRA & SILVA, 2020). Para o teste rápido de antígeno, o período para a coleta é entre 2 e 7 dias, o tipo de amostra a ser utilizada são swabs nasofaríngeos. Para testes de enzimaímunoensaio - Elisa IgG e IgM e testes rápidos imunocromatográficos, são necessários 8 dias, estes testes sorológicos são realizados com amostras de sangue (LIMA *et. al.*, 2020). Pela rapidez e custo reduzido, os testes rápidos sorológicos foram os mais utilizados no Brasil no período pandêmico, visando detectar anticorpos IgM, IgA e/ou IgG que são produzidos pela resposta imunológica do paciente em contato com o *SARS-CoV-2* (NOGUEIRA & SILVA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).



Importante ressaltar que, as coletas de amostras dos pacientes suspeitos ou já confirmados pela covid-19, devem ser realizadas seguindo todos os protocolos de biossegurança, com uso de EPIs obrigatórios, para que o profissional não se infecte, pois, a coleta é realizada com amostra de swab oro e nasofaríngeo, o que pode expor ainda mais os profissionais (SBAC, 2020).

Os sucessos do resultado de todos os testes dependem de fatores como carga viral no momento da coleta, forma de realização da coleta, período da infecção, possíveis erros pré-analíticos como identificação da amostra, indivíduos assintomáticos, sensibilidade dos kits, pois eles variam de acordo com os fabricantes e preparação da amostra (LIMA *et.al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o desenvolvimento deste artigo, concluímos que a covid-19 e dengue são doenças que necessitam de políticas públicas bem estruturadas para o combate e prevenção das mesmas, visto que ambas as infecções apresentam sintomas semelhantes entre si, o que dificulta o diagnóstico e acarreta as subnotificações de casos desencadeando atrasos no tratamento e possivelmente a existência de uma infecção simultânea. Além disso, a resposta da reatividade cruzada entre as duas infecções evidencia a necessidade do exame laboratorial eficaz para a diferenciação dos vírus *DENV* e *SARS-CoV-2* para que as medidas de tratamento sejam tomadas o mais rápido e consequentemente reduzir as taxas de incidência e mortalidade das mesmas.

Infecções simultâneas das doenças foram relatadas principalmente em países endêmicos para dengue, porém hipóteses mecanísticas ainda estão sendo elucidadas, as quais necessitam de mais investigações e pesquisas. Assim, é de grande importância a testagem completa nos pacientes sintomáticos que residem nessas áreas, a fim de evitar complicações clínicas e sobrecarga nos sistemas de saúde.

Em virtude de infecções prévias, a presença de resultado falso positivo pelas reações cruzadas ainda é um problema que persiste e precisa ser levado em consideração. Para tal, os exames laboratoriais existentes ainda necessitam de ajustes e pesquisa clínica para o diagnóstico correto de ambas infecções para garantir o tratamento adequado e melhora na qualidade de vida do paciente.

A dengue e a covid-19, são doenças que não possuem tratamentos específicos e nem características patognomônicas, que podem distinguir uma da outra ou mesmo de outras doenças e isto dificulta o diagnóstico, pois depende de anamnese e de testes laboratoriais específicos e precisos. Podemos concluir que há hipóteses de reação cruzada e coinfeção entre as doenças, porém, há necessidade de mais pesquisas para se ter uma visão mais precisa, pois nenhuma delas foi bem elucidada na literatura científica.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, N.D. **A saúde no Brasil, impasses e desafios enfrentados pelo Sistema Único de Saúde - SUS**. Revista Psicologia e Saúde, 2013;5(1): p. 01-09.

AMARAL, R.J.V.; DANSA-PETRETSKI, M. **Interação Patógeno-Vetor: Dengue**. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Entomologia Molecular, 2012:14. Disponível em:



<http://ensaios.usf.edu.br>

<http://www.inctem.bioqmed.ufrj.br/images/documentos/biblioteca/Capitulo_14_Interacao_Patogeno_Vetor_-_Dengue.pdf>. Acesso em: 13/09/2022.

ANDRADE, C.L.T.; PERIERA, C.C.A.; MARTINS, M.; LIMA, S.M.L.; PORTELA, M.C. **COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS)**. PLoS One. 2020; 15(12): e0243126. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7728222/>>. Acesso em: 22/10/2022.

BASTOS, G.A.N.; AZAMBUJA, A.Z.; POLANCYK, C.A.; GRAF, D.D.; ZORZO, I. W.; MACCARI, J.G.; HAYGERT, L.S.; NASI, L.A.; GAZZANA, M.B.; BESSEL, M.; PITREZ, P.M.; OLIVEIRA, R.P.; SCOTTA, M.C. **Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados no sul do país**. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(4):487-492. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/rgsDLttGc4qXYWmy8cLW8gw/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 23/10/2022.

BEGUM, F.; DAS, S.; MUKHERJEE, D.; MAL, S.; RAY, U.; **Insight into the Tropism of Dengue Virus in Humans**. Viruses 2019; 11: 1136. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950149/pdf/viruses-11-01136.pdf>> Acesso em: 25/11/2022.

BHATT, S.; GETHING, P.W.; BRADY, O.J.; MESSINA, J.P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C.L.; DRAKE, J.M.; BROWNSTEIN, J.S.; HOEN, A.G.; SANKOH, O.; MYERS, M.F.; GEORGE, D.B.; JAENISCH, T.; WINT, G.R.W.; SIMMONS, C.P.; SCOTT, T.W.; FARRAR, J.J.; HAY, S.I. **The global distribution and burden of dengue**. Nature. 2013;496:504–507. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature12060>>. Acesso em: 02/10/2022.

BIASSOTI, A.V.; ORTIZ, M.A.L. **Diagnóstico laboratorial da dengue**. Revista Uningá Review. 2017;29(1):122-126. Disponível em: <<https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1921/1518>>. Acesso em: 21/10/2022.

CERNY, D.; HANIFFA, M.; SHIN, A.; BIGLIARDI, P.; TAN, B.K.; LEE, B.; POIDINGER, M.; TAN, E.Y.; GINHOUX, F.; FINK, K. **Selective Susceptibility of Human Skin Antigen Presenting Cells to Productive Dengue Virus Infection**. PLOS Pathogens, 2014; 10(12): e1004548. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1004548&type=printable>> Acesso em: 25/11/2022.

DAMACENA, V.O.; SILVA, C.R.; QUEIROZ, P.C.F.; SOUZA, L.F.B. **Aspectos clínicos e laboratoriais da co-infecção de dengue e covid-19: suas correlações e medidas de prevenção**. Brazilian Journal of Development. 2021;7(12):121484-121504. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/42140/pdf>>. Acesso em: 06/10/2022.

DHANO, A.; HASSAN, S.S.; NGIM, C.F.; LAU, C.F.; CHAN, T.S.; ADNAN, N.A.A.; ENG, W.W.H.; GAN, H.M.; RAJASEKARAM, G. **Impact of dengue virus (DENV) co-infection on clinical manifestations, disease severity and laboratory parameters**. BMC



<http://ensaios.usf.edu.br>

Infectious Diseases. 2016; 16:406. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1731-8>. Acesso em: 01/10/2022.

EBI, K.L.; NEALON, J. **Dengue in a changing climate**. Environmental Research. 2016; 151: 115-123. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935116303127>. Acesso em: 01/10/2022.

FIOCRUZ. **Dengue**. 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/dengue-0#:~:text=A%20dengue%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,%2D3%20e%20DENV%2D4.> Acesso em: 09/09/2022.

GUTMAN JR, LUCCHI NW, CANTEY PT, STEINHARDT LC, SAMUELS AM, KAMB ML, KAPPELLA BK, MCELROY PD, UDHAYAKUMAR V, LINDBLADE KA. **Malaria and Parasitic Neglected Tropical Diseases: Potential Syndemics with COVID-19?** Am J Trop Med Hyg. 2020; 103(2).

GUZMAN, M.G.; HARRIS, E. **Dengue**. The Lancet. 2015; 385(9966) 453-465.

HARAPAN, H.; RYAN, M.; YOHAN, B.; ABIDIN, R.S.; NAINU, F.; RAKIB, A.; JAHAN, I.; EMRAN, T.B.; ULLAH, I.; PANTA, K.; DHAMA, K.; SASMONO, R.T. **Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia**. Rev Med Virol. 2021;31(2): e2161.

HERNÁNDEZ-FONSECA, J.P.; DURÁN, A.; VALERO, N.; MOSQUERA, J. **Losartan and enalapril decrease viral absorption and interleukin 1 beta production by macrophages in an experimental dengue virus infection**. Arch Virol. 2015; 160(11): 2861–2865. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086732/>. Acesso em: 21/10/2022.

HUANG, H.W.; TSENG, H.C.; LEE, C.H.; CHUANG, H.Y.; LIN, S.H. **Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on discomfort, complications, and disease outcome**. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2016; 9(7): 713-718. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S199576451630102X?via%3Dihub>. Acesso em: 05/10/2022.

ISLAM, M.T.; QUISPE, C.; HERRERA-BRAVO, J.; SARKAR, C.; SHARMA, R.; GARG, N.; FREDES, L.I.; MARTORELL, M.; ALSHEHRI, M.M.; SHARIF-RAD, J.; DASTAN, S.D.; CALINA, D.; ALSAFI, R.; ALGHAMDI, S.; BATIHA, G.E.S.; CRUZ-MARTINS, N. **Production, Transmission, Pathogenesis, and Control of Dengue Virus: A Literature-Based Undivided Perspective**. BioMed Research International. 2021;4224816. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2021/4224816.pdf>. Acesso em: 04/11/2022.

KHETARPAL, N.; KHANNA, I. **Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies**. J Immunol Res.; 2016: 6803098.

KING C.A.; WEGMAN, A.D.; ENDY, T.P. **Mobilization and Activation of the Innate Immune Response to Dengue Virus**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020;



10:574417. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670994/pdf/fcimb-10-574417.pdf> Acesso em: 25/11/2022.

LIMA, F.E.T.; ALBUQUERQUE, N.L.S.; FLORENCIO, S.S.G.; FONTENELE, M.G.M.; QUEIROZ, A.P.O.; LIMA, G.A.; FIGUEIREDO, L.M.; AMORIM, S.M.C.; BARBOSA, L.P. **Intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do exame para COVID-19 nas capitais brasileiras, agosto de 2020.** Epidemiol. Serv. Saude. 2021;30(1):e2020788. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/ress/2021.v30n1/e2020788/pt>. Acesso em: 03/11/2022.

LOTFI, M.; HAMBLIN, M.R.; REZAEI, N. **COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities.** Clin Chim Acta. 2020; 508: 254–266. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256510/>. Acesso em: 05/10/2022.

LUNA, A.A.M.; ANDRADE, T.F.M; GAGGINI, M.C.R. **Comparativo sintomático sobre a covid-19 e dengue.** Archives of Health, Curitiba, v. 2, n. 3, p. 501-509 mar./apr, 2021. ISSN 2675-4711. Disponível em: file:///C:/Users/wesle/Downloads/editor_ah,+Art.+029+AH.pdf. Acesso em: 23/11/2022.

MALIBARI, A.A.; AL-HUSAYNI, F.; JABRI, ABDULLAH.; AL-AMRI, A.; ALHARBI, M. **A Patient With Dengue Fever and COVID-19: Coinfection or Not?** Cureus. 2020; 12(12): e11955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723426/>. Acesso em: 15/10/2022.

MARTINA, B.E.E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A.D.M.E. **Dengue virus pathogenesis: an integrated view.** Clin Microbiol Rev. 2009;22(4):564-81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19822889/>. Acesso em: 13/09/2022.

MASCARENHAS, M.D.C.; BATISTA, F.M.A.; RODRIGUES, M.T.P.; BARBOSA, O.A.A.; BARROS, V.C. **Ocorrência simultânea de COVID-19 e dengue: o que os dados revelam?** Cadernos de Saúde Pública [Online]. 2020;36(6). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/dW6Ymz8D6Rv9kTGjf9NXPMf/?lang=pt> Acesso em: 10/09/2022

MASYENI, S.; SANTOSO, M.S.; WIDYANINGSIH, P.D.; ASMARA, D.G.W.; NAINU, F.; HARAPAN, H.; SASMONO, R.T. **Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia.** International Journal of Infectious Diseases. 2021;102:152-154. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220322487>. Acesso em: 10/11/2022.

MIGUEL DC, BRIOSCHI MBC, ROSA LB, MINORI K, GRAZZIA N. **The impact of COVID-19 on neglected parasitic diseases: what to expect?** Trends in Parasitology. 2021; 37(8): 694-697.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Aedes Aegypti: combate ao aedes aegypti: prevenção e controle da dengue, chikungunya e zika.** 2022. Disponível em:



<http://ensaios.usf.edu.br>

<<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti>>. Acesso em: 09/09/2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. 2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf>. Acesso em: 03/11/2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue**. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>>. Acesso em: 09/09/2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Notificações de casos suspeitos**. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/notificacoes-de-casos-suspeitos>>. Acesso em: 22/10/2022.

NACHER, M.; DOUINE, M.; GAILLET, M.; FLAMAND, C.; ROUSSET, D.; ROUSSEAU, C.; MAHDAOUI, C.; CARROLL, S.; VALDES, A.; PASSARD, N.; CARLES, G.; DJOSSOU, F.; DEMAR, M.; EPELBOIN, L. **Simultaneous dengue and COVID-19 epidemics: Difficult days ahead?**. PLoS Negl Trop Dis. 2020 Aug; 14(8): e0008426. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428060/>>. Acesso em: 22/10/2022.

NAVARRO, J.C.; ARRIVILLAGA-HENRIQUEZ, J.; SALAZAR-LOOR, J.; RODRIGUEZ-MORALEZ, A.J. **COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: Pushing strained health care systems over the edge**. Travel Med Infect Dis. 2020; 37: 101656.

NICOLELIS, M.A.L.; RAIMUNDO, R.L.G.; PEIXOTO, P.S.; ANDREAZZI, C.S. **The impact of super-spreader cities, highways, and intensive care availability in the early stages of the COVID-19 epidemic in Brazil**. Scientific Reports. 2021; 11(13001). Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-92263-3>>. Acesso em: 23/10/2022.

NOGUEIRA, J.M.R.; SILVA, L.O.P. **Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil**. RBAC. 2020. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-da-covid-19-no-brasil/>>. Acesso em: 22/10/2022.

OLIVE, M.M.; BALDET, T.; DEVILLERS, J.; FITE, J.; PATY, M.C.; PAUPY, C.; QUÉNEL, P.; QUILLERY, E.; RAUDE, J.; STAHL, J.P.; THIANN-BO-MOREL, M.; ROIZ, D. **The COVID-19 pandemic should not jeopardize dengue control**. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(9): e0008716.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dengue**. OPAS, 2019. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>>. Acesso em: 12/09/2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Deteção de antígenos no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 usando imunoenaios**. 2020. Disponível em:



<http://ensaios.usf.edu.br>

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASWBAPHECOVID-1920164_r.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 22/10/2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças tropicais negligenciadas: OPAS pede fim dos atrasos no tratamento nas Américas**. OPAS, 2022. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/28-1-2022-doencas-tropicais-negligenciadas-opas-pede-fim-dos-atrasos-no-tratamento-nas>>. Acesso em: 16/09/2022.

PALÚ, I.A. **A VIROLOGIA DO SARS-COV-2: Entendendo a importância da estrutura do vírus causador da nova doença por coronavírus (COVID-19)**. Connectionline. 2021: nº25.

PINKY, L.; DOBROVOLNY, H.M. **Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources**. PLoS One. 2016; 11(5): e0155589. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873262/>>. Acesso em: 15/10/2022.

RAMOS, C.H.; SILVA, V.L.; FREIRE, M.T.; SILVA, L.F.F.; ARGOLO, A.F.L.T.; CUNHA, M.J.; PEREIRA, L.A. **Manual para o diagnóstico Laboratorial das arboviroses no estado de Goiás**. Secretaria do Estado da Saúde - GO.2017. Disponível em: <<https://www.saude.go.gov.br/files/lacen/manual-diagnostico-das-arboviroses-go.pdf>>. Acesso em: 22/10/2022.

ROGERSON S.J.; BEESON J.G.; LAMAN M.; POESPOPRODJIO J.R.; WILLIAM T.; SIMPSON J.A.; ACREME. **Identifying and combating the impacts of COVID-19 on malaria**. BMC Med. 2020; 18(239).

ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak**. J Autoimmun. 2020; (109) 102433.

SCHMID, M. A., AND HARRIS, E. **Monocyte Recruitment to the Dermis and Differentiation to Dendritic Cells Increases the Targets for Dengue Virus Replication**. PLOS Pathogens. 2014;10(12):e1004541. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1004541&type=printable>>. Acesso em: 25/11/2022.

SILVA, C.C.; CARVALHO, C.M.O.; LIMA, D.C.; COSTA, E.S.; ANDRADE, V.M.B.; TENORIO, B.M.; BRITTO, D.B.L.A.; TENORIO, F.C.A.M. **Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa**. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2021; 13(3):2178-2091. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6542>>. Acesso em: 23/10/2022.

SILVA, G.F.R.; CALLANTE, A.A.; NASCIMENTO, D.P.; ARAUJO, I.P.; RIBEIRO, C.H.M.A.; PRETE, A.C.L. **Comparação dos perfis bioquímicos e hematológicos de pacientes com COVID-19 em seus diferentes desfechos: alta hospitalar e óbito**. Research, Society and Development. 2022; 11(2):e25611225772. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25772/22522>>. Acesso em: 24/10/2022.



<http://ensaios.usf.edu.br>

SILVA, W.C.; JÚNIOR, R.N.C.C. **Diagnóstico equivocado de dengue e COVID-19 durante a pandemia no mundo-mini revisão.** Revista Educação em Saúde 2022; 10(1): 67-73. Disponível em:

<<http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/5967/4490>>. Acesso em: 22/10/2022.

SILVESTRE, O.M.; COSTA, L.R.; LOPES, B.V.R.; BARBOSA, M.R.; BOTELHO, K.K.P.; ALBUQUERQUE, K.L.C.; SOUZA, A.G.S.; COELHO, L.A.; OLIVEIRA, A.J.; BARANTINI, C.B.; NEVES, S.A.V.M.; NADRUZ, W.; MAGUIRE, J.H.; FERNANDES-SILVA, M.M. **Previous Dengue Infection and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Clin Infect Dis

. 2021 Sep 7;73(5):e1219-e1221. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373433/>>. Acesso em: 23/10/2022.

SIMMONS, C.P.; FARRAR, J.J.; CHAU, N.V.V.; WILLS, B. **Dengue.** N Engl J Med. 2012; 366:1423-1432. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1110265>>. Acesso em: 02/10/2022.

SOUSA, M.R.N.; BARROS, S.S.; SILVA, M.; OLIVEIRA, A.P.M.; ROCHA, G.M.; OLIVEIRA, G.A.L. **Patogênese e perspectivas de tratamento da Covid-19: uma revisão.** Research, Society and Development. 2020;9(7): e05973730. Disponível em: <<file:///C:/Users/TEMP/Downloads/3730-Article-18649-1-10-20200515.pdf>>. Acesso em: 23/10/2022.

SOUZA, D.S.M.; SOUZA, R.; SAMPAIO, D.M.P.; CERQUEIRA, B.L.N.; NETO, J.P.; PÓVOA, F.F. **Na COVID-19 É Real A Não Suspensão DOS Inibidores Do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona?.** Rev Bras Hipertens 2021;Vol.28(1):20-6. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/28-1/ponto-de-vista-covid.pdf>>. Acesso em: 01/10/2022.

VIANA, D.V.; IGNOTTI, E. **A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática.** Rev. bras. epidemiol. 2013; 16(2). Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/TcbcTTkMKgRTnQySbSnpsCh/?format=html&lang=pt>>. Acesso em: 01/10/2022.

WHO. **Recomendações sobre o uso de máscaras no contexto da COVID-19: Orientações provisórias.** World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332293/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-por.pdf>. Acesso em: 01/09/2022.

XAVIER, A.R.; FREITAS, M.S.; LOUREIRO, F.M.; BORGHI, D.P.; KANAAN, S. **Manifestações clínicas na dengue: Diagnóstico laboratorial.** 2014. JBM.2014;(2)102. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4189.pdf>>. Acesso em: 21/10/2022.

YAN, G.; LEE, C.K.; LAM, L.T.M.; YAN, B.; CHUA, Y.X.; LIM, A.Y.N.; PHANG, K.F.; KEW, G.S.; TENG, H.; NGAI, C.H.; LIN, L.; FOO, R.M.; PADA, S.; NG, L.C.; TAMBYAH,



<http://ensaios.usf.edu.br>

P.A. **Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore.** Lancet Infect Dis. 2020; 20(5): 536. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128937/>>. Acesso em: 05/10/2022.

YUCE, M.; FILIZTEKIN, E.; OZKAYA, K.G. **COVID-19 diagnosis —A review of current methods.** Biosens Bioelectron. 2021; 172: 112752. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584564/>>. Acesso em: 13/09/2022.