

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA  
APLICADAS

**Incidência de COVID-19 em pacientes com diagnóstico clínico presuntivo  
de dengue na região do Triângulo Mineiro, Brasil em um período pré  
vacinação**

Camila Moreira de Andrade

Uberlândia – MG

Abril/2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA  
APLICADAS

**Incidência de COVID-19 em pacientes com diagnóstico clínico presuntivo de dengue na região do Triângulo Mineiro, Brasil em um período pré vacinação**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Camila Moreira de Andrade

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Mineo

Uberlândia – MG

Abril/2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A553 Andrade, Camila Moreira de, 1996-  
2022 Incidência de COVID-19 em pacientes com diagnóstico  
clínico presuntivo de Dengue na região do Triângulo  
Norte, Brasil em um período pré-vacinação. [recurso  
eletrônico] / Camila Moreira de Andrade. - 2022.

Orientador: José Roberto Mineo.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia  
Aplicadas.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.210>  
Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Mineo, José Roberto, 1953-,  
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-  
graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III.  
Título.

CDU: 612.017

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

Camila Moreira de Andrade

**Incidência de COVID-19 em pacientes com diagnóstico clínico presuntivo de dengue na região do Triângulo Norte, Minas Gerais, Brasil em um período pré-vacinação**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Uberlândia, 12 de Abril de 2022

Componentes da banca de avaliação:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Angélica de Oliveira Gomes (UFTM)

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rafael de Oliveira Resende (FIOCRUZ/UFU)

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Roberto Mineo- Orientador (UFU)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicada  
 Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - colpa@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado nº 276				
Data:	doze de abril de dois mil e vinte e dois	Hora de início:	09:05	Hora de encerramento:	12 h 4 min
Matrícula do Discente:	11912IPA005				
Nome do Discente:	Camila Moreira de Andrade				
Título do Trabalho:	Incidência de COVID-19 em pacientes com diagnóstico clínico presuntivo de dengue na região do Triângulo Norte, Minas Gerais, Brasil em um período pré - vacinação.				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Biologia das interações entre patógenos e seus hospedeiros				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Rede de pesquisa em doenças infecciosas humanas e animais no estado de Minas Gerais				

Reuniu-se no dia 12 de abril, às 9:05 horas, por vídeo conferência, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos titulares: Angélica de Oliveira Gomes - UFTM; Rafael de Oliveira Resende – FIOCRUZ-RJ; José Roberto Mineo – ICBIM/UFU - (Presidente) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o (a) presidente da mesa, Prof. Dr. José Roberto Mineo, apresentou a Comissão Examinadora, e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimeada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

#### APROVADA.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Angelica de Oliveira Gomes, Usuário Externo**, em 12/04/2022, às 12:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **Rafael de Oliveira Resende, Usuário Externo**, em

12/04/2022 16:14

SEI/UFU - 3502014 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



12/04/2022, às 12:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Roberto Mineo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 12/04/2022, às 12:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3502014** e o código CRC **DA78BESA**.

Dedico este trabalho integralmente ao meu pai que mesmo sem estar presente fisicamente esteve olhando por mim durante o período de mestrado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me dado força suficiente para continuar.

À minha família, que mesmo distante, me ajudou sempre que necessário, principalmente nos momentos de angústias e desesperos.

Ao meu orientador, José Roberto, pela orientação, ajuda em projetos e até mesmo pela compreensão em diversos momentos. Agradeço também por ter acreditado e depositado sua confiança em mim para a realização desse trabalho.

Aos colegas de laboratório, pela ajuda nos procedimentos que eu desconhecia. Em especial, Anna Laura por ter sido minha dupla em todos os momentos e ter me ajudado a superar dificuldades.

Aos meus amigos, em especial Lara, Aninha, Vitelhe e Anna Clara, que tornaram toda essa trajetória mais leve me concedendo suporte quando necessitei.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CCZ:** Centro de controle de zoonoses

**DENV:** Vírus da Dengue

**DHF:** Febre da Dengue hemorrágica

**ECA-2:** Enzima conversora de angiotensina humana 2

**ELISA:** *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

**GAL:** Gerenciador de Ambiente Laboratorial

**ICBIM:** Instituto de Ciências Biomédicas

**IFN - $\gamma$ :** Interferon gama

**IgA:** Imunoglobulina da classe A

**IgG:** Imunoglobulina da classe G

**IgM:** Imunoglobulina da classe M

**IL:** Interleucinas

**MAS:** Síndrome de ativação de macrófagos.

**MERS-CoV:** Síndrome respiratória do Oriente Médio

**MHC:** Complexo Principal de Histocompatibilidade

**NK:** *Natural killer*

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**RT-PCR:** reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase.

**SARS-CoV:** Síndrome respiratória aguda grave

**SDRA:** Síndrome do desconforto agudo

**TGF- $\beta$ :** Fator transformante do crescimento beta

**TNF-  $\alpha$ :** Fator de Necrose Tumoral

**Tolls:** Receptores *Toll* like

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Partícula do SARS-CoV-2. ....	18
<b>Figura 2:</b> Estrutura molecular do SARS-CoV-2 e sua interação com o receptor ACE2.....	19
<b>Figura 3</b> - Casos confirmados no período de julho de 2020 a junho de 2021 no Estado .....	22
<b>Figura 4</b> -: Porcentagem de hospitalizados na cidade de Uberlândia de acordo com o sexo. ....	23
<b>Figura 5</b> - Hospitalizados por faixa etária na cidade de Uberlândia. ....	23
<b>Figura 6</b> - Ciclo de transmissão da dengue. Imagem demonstra representação do ciclo zoonótico e do ciclo urbano do mosquito vetor transmissor do DENV.....	25
<b>Figura 7</b> - Estrutura da partícula viral DENV. ....	26
<b>Figura 8</b> - Curva epidêmica dos casos prováveis de dengue, por semanas epidemiológicas de início de sintomas, Brasil, 2019 e 2020.....	28
<b>Figura 9</b> - Distribuição da taxa de incidência de dengue por município, Brasil. ....	28
<b>Figura 10</b> - Distribuição da taxa de incidência de dengue por região, Brasil, SE 1 a 10/2021 .....	29
<b>Figura 11</b> - Municípios com maiores incidências de casos de dengue no Estado de Minas Gerais.30	
<b>Figura 12</b> - Dispositivo de teste rápido para COVID-19. ....	41
<b>Figura 13</b> - Fluxograma da estrutura metodológica para coleta e análise de dados.....	41
<b>Figura 14</b> - Ocorrência do número de casos de dengue no período pré-pandêmico. ....	43
<b>Figura 15</b> - Sobreposição de casos de infecções no período de dezembro de 2019 a abril de 2021. ....	44
<b>Figura 16</b> - Perfil das classes de anticorpos encontrados nas amostras positivas para SARS-CoV-2 no período de janeiro de 2019 a abril de 2021. ....	45
<b>Figura 17-</b> Correlação entre os grupos sorológicos analisados e a sintomatologia das infecções no ano de 2020. ....	46
<b>Figura 18-</b> Correlação entre os grupos sorológicos analisados e a sintomatologia das infecções no ano de 2021. ....	47
<b>Figura 19-</b> Diferença entre a sintomatologia do grupo de pacientes IgG positivos para a SARS-CoV-2 entre 2020 e 2021. ....	48
<b>Figura 20-</b> Incidência de casos concomitantes de COVID-19 e Dengue nas amostras entre os anos de 2019 e 2021 .....	49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Linha do tempo das pandemias que ocorreram no mundo.....	15
<b>Tabela 2</b> - Dados da pandemia por COVID-19 no estado de Minas Gerais.....	21
<b>Tabela 3</b> - N total e a quantidade de amostradas positivas para dengue e COVID-19 (IgM e/ou IgG) referentes aos três anos analisados .....	49

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1. As pandemias ao longo do tempo .....	15
1.2. Os Coronavírus (SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV).....	16
1.3. Estrutura e Fisiopatogenia do SARS-CoV-2.....	17
1.4. Métodos de diagnóstico para SARS-CoV-2.....	19
1.5. Epidemiologia da COVID-19 no Brasil.....	20
1.6. Dengue: Origem e Transmissão .....	24
1.7. Estrutura e Fisiopatogenia do DENV.....	25
1.8. Métodos de diagnóstico para DENV.....	26
1.9. Epidemiologia da Dengue no Brasil.....	27
1.10. Sintomatologia de Dengue e COVID-19.....	30
1.11. A influência da Resposta Imune na infecção por Dengue e SARS-CoV-2.....	31
1.12. Coinfecção entre Dengue e SARS-CoV-2 .....	33
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>35</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
3.1. Objetivo Geral.....	36
3.2. Objetivos Específicos:.....	36
<b>4. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
5.1. Amostras utilizadas .....	38
5.2. Diagnóstico de Dengue .....	39
5.3. Dados Clínicos .....	39
5.4. Confirmação das amostras referentes ao período pré-vacinal.....	39
5.5. Teste rápido para detecção de IgG e IgM de COVID-19.....	40
5.5. Estratégia experimental.....	41
5.6. Análise estatística.....	41
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
6.1. Soropositividade para Dengue e SARS-CoV-2 em um período pré-pandêmico.....	43
6.2. Soropositividade para SARS-CoV-2 se torna maior do que para Dengue no período pandêmico .....	43
6.3. Soropositividade de IgM e/ou IgG para SARS-CoV-2 no período de janeiro de 2019 a abril de 2021 .....	44
6.4. Sinais e sintomas para Dengue e COVID-19 durante o período de janeiro de 2019 a abril de 2021.....	45
6.5. Análises de coinfecção por Dengue e SARS-CoV-2 durante o período de dezembro de 2019 a abril de 2021 .....	48

<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	<b>54</b>
<b>9. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>55</b>

## RESUMO

Em 2020 e 2021 o mundo enfrentou uma pandemia por SARS-CoV-2, causador da COVID-19, onde o Brasil ocupou um dos primeiros lugares no ranking mundial de número de casos e óbitos, entretanto, simultaneamente o país enfrenta epidemias de dengue desde 1986, o que poderia vir a ocasionar grave colapso no sistema público de saúde. Ambas as infecções apresentam similaridade de sintomas iniciais, o que pode ocasionar um diagnóstico incorreto. O objetivo principal do presente estudo de coorte retrospectivo foi investigar a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em um painel de amostras de soro de pacientes com sinais clínicos e sintomas de infecção pelo vírus da Dengue na região Sudeste, Brasil. Foi selecionado o período de janeiro/2019 a abril/2021, para observar a cinética dos períodos pré-pandêmico e pandêmico, antes da campanha de vacinação COVID-19 no país. Um total de 2.969 amostras de soro de pacientes residentes no Triângulo Norte, Estado de Minas Gerais, Brasil, foi analisado utilizando o ELISA Capture IgM Dengue e o Dispositivo de Teste Rápido IgG/ IgM COVID-19. Em geral, observou-se que, além das amostras de soro com o diagnóstico presuntivo de dengue, à medida que a pandemia avançava, os números de amostras positivas de SARS-CoV-2 estavam se tornando maiores do que os números de amostras positivas de Dengue. Consequentemente, o número de pacientes COVID-19 tornou-se subestimado, aumentando a probabilidade de riscos para os pacientes com agravamento do quadro da infecção, assim como para a saúde pública.

**Palavras-chave:** COVID-19, Dengue, teste rápido, diagnóstico.

## ABSTRACT

In 2020 and 2021, the world faced a SARS-CoV-2 pandemic, causing COVID-19, where Brazil ranked first in the world in number of cases and deaths; however, simultaneously, the country has faced Dengue epidemics since 1986, which could cause severe collapse of the public health system. Both infections have similar initial symptoms, which can lead to an incorrect diagnosis. The main objective of the present retrospective cohort study was to investigate the presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a panel of serum samples from patients with clinical signs and symptoms of dengue virus infection in the Southeast region, Brazil. The period from January/2019 to April/2021 was selected, to observe the kinetics of the pre-pandemic and pandemic periods, prior to the COVID-19 vaccination campaign in the country. A total of 2,969 serum samples from patients residing in the Northern Triangle, State of Minas Gerais, Brazil, were analyzed using the Capture IgM Dengue ELISA and the COVID-19 IgG/ IgM Rapid Test Device. In general, it was observed that, in addition to serum samples with the presumptive diagnosis of dengue, as the pandemic progressed, the numbers of SARS-CoV-2 positive samples were becoming larger than the numbers of Dengue positive samples. Consequently, the number of COVID-19 patients became underestimated, increasing the likelihood of risks to patients with worsening infection status, as well as to public health.

**Keywords:** COVID-19, Dengue, rapid test, diagnosis.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. As pandemias ao longo do tempo

Juntamente com o surgimento das comunidades vieram as chamadas epidemias e pandemias, uma vez que a disseminação de doenças infecciosas foi facilitada pelo contato humano, que tiveram início com o surgimento de rotas comerciais e guerras. Com esse processo, houve o também o aumento da interação entre homens e animais, o que facilitou ainda mais o aparecimento de doenças altamente contagiosas, como a malária, tuberculose, lepra, varíola, gripe, entre outras (FERRAZ, 2020).

Desde o surgimento da humanidade, há relatos de pandemias que assolaram civilizações, mudando a história (Tabela 1). A primeira ocorreu em Atenas (430 A.C) durante a guerra do Peloponeso, suspeitando-se de febre tifoide e a última, em 2019, com o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Já dentre as mais famosas, ressalta-se a pandemia da Peste Negra ou Peste Bubônica em 1347, responsável por dizimar um terço da população mundial causando um colapso econômico e geográfico devido às explorações interrompidas em toda Europa. A Primeira pandemia de Cólera, ocorreu em 1817, onde a infecção ocasionou a morte de um milhão de pessoas entre diversos continentes (CARTWRIGHT, 2003).

Contudo, apesar da tendência de geração de pandemias em meio às civilizações também é esperado que ocorra uma diminuição gradual na mortalidade ocasionada por estas infecções, isso devido a melhorias no tratamento, surgimento de vacinas e a um melhor entendimento acerca de fatores pandêmicos (HOCHMAN; BIRN, 2021).

**Tabela 1** - Linha do tempo das pandemias que ocorreram no mundo.

<b>ANO</b>	<b>ENFERMIDADE</b>
430 A.C	Suspeita de febre tifóide
165 D.C	Peste Antonina- Variola
541 D.C	Peste Justiniana – Peste bubônica
Século 11	Hanseníase
1350	Peste Negra
1492	The Columbian Exchange – Variola, Sarampo e Peste bubônica
1665	A grande peste de Londres- Peste Bubônica
1817	Primeira pandemia de cólera
1855	A terceira peste pandêmica – Peste Bubônica
1875	Pandemia de Sarampo em Fiji
1889	Gripe Russa
1918	Gripe Espanhola
1957	Gripe Asiática
1981	HIV/AIDS
2003	SARS
2009	Gripe suína
2012	MERS
2014	E-bola
2019	COVID-19

Fonte: TABELA CRIADA PELA AUTORA, 2022.

## **1.2. Os Coronavírus (SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV)**

Muitos dos chamados coronavírus advêm de animais silvestres, dessa forma, em 2002 na China, para uma espécie de coronavírus há a possibilidade da transmissão ter ocorrido diretamente de um morcego para um animal silvestre que completando o ciclo de transmissão, através da ingestão de sua carne, infectou um humano, causando sérios problemas respiratórios e recebendo, desta forma, o nome de SARS-CoV. Este rapidamente se espalhou para diversos países, incluindo o Brasil, onde foram relatados cerca de oito mil casos de pessoas infectadas e 800 mortes. Em seguida, em 2012, isolou-se uma nova espécie de coronavírus com transmissão direta ocasionada por camelos e com origem na Arábia Saudita, sendo nomeado MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), entretanto, logo se espalhou para os países da Europa e África (DE SOUZA et al. 2021).

Já o chamado novo coronavírus foi descoberto e nomeado como SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave) em 11 de fevereiro de 2020, após um recorrente

surto de pneumonia em Wuhan, na China. Acredita-se que o vírus tenha surgido em um grupo de pessoas que exibiram um quadro de pneumonia induzida pelo vírus após possivelmente terem tido contato com animais exóticos (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE, 2020). Este foi isolado pela primeira vez no fluido bronco alveolar de três pacientes em 30 de dezembro de 2019, desta forma, com sua descoberta, em pouco tempo, foi declarada pandemia pela OMS, principalmente pela alta taxa de transmissão apresentada pelo vírus, que ultrapassou seus antecessores, o SARS-CoV e o MERS-CoV. Sendo então responsável pela doença denominada COVID-19 (ZHU et al. 2019).

Os avanços acerca das noções de epidemiologia e da patogênese viral ocasionados pelas pandemias de seus antecessores, possibilitaram um rápido início na busca de terapêuticas e produção de vacinas, entretanto, devido as diversas modificações em sua estrutura viral tivemos o surgimento de novas cepas, tornando cada vez mais difícil a produção de soluções (JIN et al. 2020).

Estudos demonstram que o novo coronavírus compartilha 79,5% e 50% do material genético de seus antecessores, o SARS-CoV e MERS-CoV, respectivamente (ZHOU et al. 2020). Desta forma, todos pertencentes à família *Coronaviridae*, a ordem *Nidovirales* e a quatro diferentes gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, sendo enquadrados em cada um de acordo com sua estrutura genômica e bases filogenéticas (CUI; LI; SHI, 2019), entretanto, todos são responsáveis por ocasionar doenças respiratórias que variam de casos leves a complicações severas.

### **1.3. Estrutura e Fisiopatogenia do SARS-CoV-2**

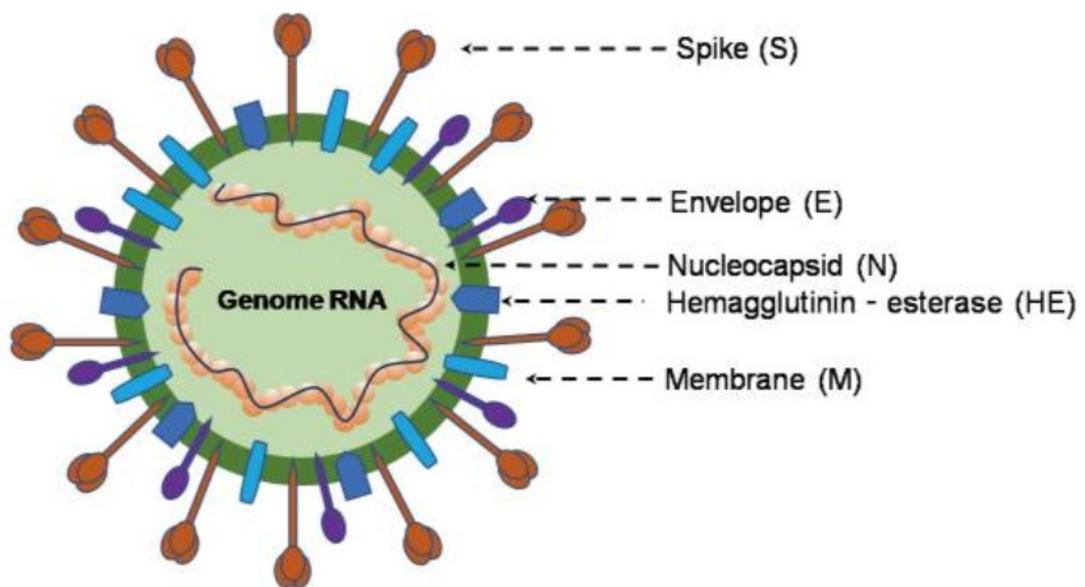
O vírus SARS-CoV-2 possui uma estrutura que consiste em uma fita de RNA simples em sentido positivo (5'-3'), com um genoma com 29,9kb de tamanho, ou seja, isso possibilita que o vírus replique de forma acelerada garantindo mais cópias na célula infectada (LI et al. 2003). É revestido por uma capa de gordura e por proteínas, que estão presentes em sua superfície, como a proteína Spike (S)- compartilhada em todos os CoVs, a hemaglutinina-esterase (HE)- compartilhada com os MERS-CoVs, a proteína de membrana (M) e a proteína de envelope (E) (Figura 1).

Dentre estas, ressalta-se a proteína Spike, que consiste em uma espícula lipoproteica que é fundamental e que facilita a invasão celular, uma vez que se liga a Enzima ECA2 (enzima conversora de angiotensina humana 2) presente na superfície

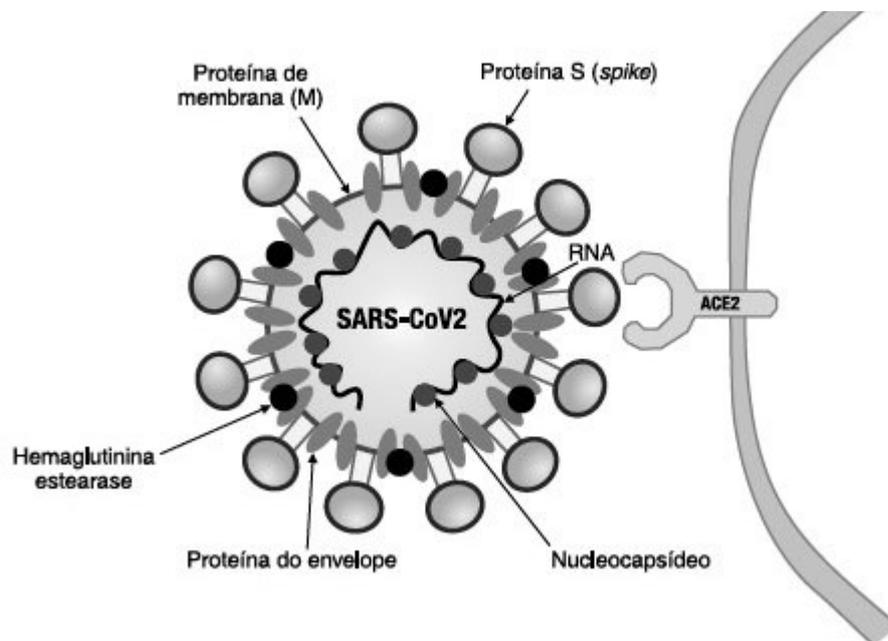
das células humanas e expressas em órgãos como o pulmão, coração, rim e intestino (Figura 2). (ZHOU et al. 2020; GE et al. 2013). Em um estudo realizado responsável por analisar a biofísica e a estrutura dos coronavírus demonstrou que a proteína Spike do SARS-CoV-2 se liga a ECA-2 humana com 10 a 20 vezes mais afinidade do que a do SARS-CoV (WRAPP et al. 2019).

**Figura 1** - Partícula do SARS-CoV-2.

Fonte: JIN et al. 2020.



**Figura 2:** Estrutura molecular do SARS-CoV-2 e sua interação com o receptor ECA2.



Fonte: AARESTRUP, 2020.

Durante o processo de invasão a uma célula humana, ocorre a produção de proteínas (RNA polimerase) pelos ribossomos da célula hospedeira. A partir daí, o material genético viral é replicado, produzindo inicialmente uma fita intermediária de RNA no sentido subgenômico ou negativo e, posteriormente novas fitas em sentido positivo que juntamente com proteínas e receptores de superfície compõem novas partículas virais no retículo endoplasmático e no complexo de golgi da célula hospedeira infectada (YU et al. 2020; MENDES et al. 2020). Dessa forma, as novas partículas geradas saem da célula inicial e infectam novas células ocasionando a infecção rapidamente (MENDES et al. 2020).

#### **1.4. Métodos de diagnóstico para SARS-CoV-2**

Hoje, existem três grupos principais de métodos de diagnóstico para a COVID-19: 1). Exame de detecção do vírus por métodos moleculares, como é o caso da RT-PCR; 2) Indiretos: Testes sorológicos de pesquisa de anticorpos; e 3). Diretos: Teste capazes de detectar a infecção ativa. (LIU; RUSLING, 2021). Em todos os casos são utilizadas amostras biológicas do paciente, como secreção nasal, de orofaringe, escarro ou o próprio soro, no caso de testes rápidos. A escolha do método preferencial a ser

realizado depende do estágio da infecção em que o paciente se encontra: antes do aparecimento dos sintomas; durante o quadro agudo da infecção, monitoramento da evolução clínica, possível exposição ao vírus e até detecção precoce (DIAS et al. 2020; PONTES, 2020).

Dentre as técnicas, a RT-PCR amplifica e identifica o material genético do vírus (RNA viral) presente na amostra, tendo como objetivo sua amplificação exponencial (PONTES, 2020). Sendo a metodologia considerada padrão ouro pelo Ministério da Saúde para detecção viral em pacientes com quadro agudo suspeito. Dessa forma, para que o teste seja mais confiável e funcional é recomendável que a amostra seja colhida até o sétimo dia de sintomas, já que o resultado tende a ser negativo após esse período devido a eliminação precoce do vírus (DIAS et al. 2020).

Contudo, após esse período inicial se torna possível a realização de testes sorológicos, uma vez que os anticorpos começam a aparecer sete dias após o início dos sintomas (DIAS et al. 2020). A imunoglobulina M (IgM) aparece primeiro e seu resultado positivo indica que o paciente já foi exposto ao vírus e/ou está na fase ativa da doença COVID-19. Já a Imunoglobulina G (IgG) surge por volta do 14º dia após o contágio, sua presença indica que o paciente se encontra na fase crônica ou que já teve contato com o vírus da COVID-19 em algum momento de sua vida (PONTES, 2020).

Apesar dos testes rápidos serem extremamente importantes na epidemiologia e no controle da evolução da doença não é recomendado como método de diagnóstico inicial da COVID-19 pois, muitas vezes podem ter altas proporções de falsos positivos ou falsos negativos, dependendo do período da coleta de amostra (LIU; RUSLING, 2021). Outro grande problema é a possibilidade de haver reatividade cruzada com outros CoVs e com outros vírus, como o vírus da Dengue (AMIM et al. 2022).

### **1.5. Epidemiologia da COVID-19 no Brasil**

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi relatado em 25 de fevereiro de 2020, todavia, o governo brasileiro havia declarado emergência nacional de saúde pública em 3 de fevereiro, já com o desenvolvimento de planos de emergência e instalação de laboratórios de diagnóstico molecular em toda a rede pública de saúde (DE SOUZA et al. 2020). Alguns estudos aplicaram modelos matemáticos com o intuito de prever os picos de surtos da doença no país, facilitando a compreensão da evolução temporal da pandemia (YUANJI et al. 2020).

O Brasil é detentor de uma das epidemias de COVID-19 que mais cresceu no mundo, ocupando o 3º lugar no ranking mundial, totalizando 30.183.929 casos e 661.493 óbitos, até abril de 2022, com uma mortalidade de 314,8 a cada 100 mil habitantes (CORONAVÍRUS BRASIL, 2022).

No início de 2021, o país passou pelo o que os especialistas chamaram de segunda onda da COVID-19, essa nova onda de contágios tem como base a taxa de reprodução do vírus e sua capacidade de transmissão. Esta é calculada utilizando como base o aumento dos novos casos, permitindo saber quantas pessoas correm o risco de serem infectadas por outra já positiva para a doença (PORTAL COVID BRASIL, 2021).

A região Sudeste liderou o número de casos neste período entre as regiões brasileiras com 6.988.837 casos confirmados, sendo São Paulo e Minas Gerais os estados de maior destaque (Tabela 2). O Estado de Minas Gerais ainda tem passado por ondas de aumentos e quedas da doença desde julho de 2020 (Figura 3). Tais números continuaram crescendo e até abril de 2022 a região Sudeste totalizava 11.821.868 casos e 316.249 óbitos (CORONAVÍRUS BRASIL, 2022).

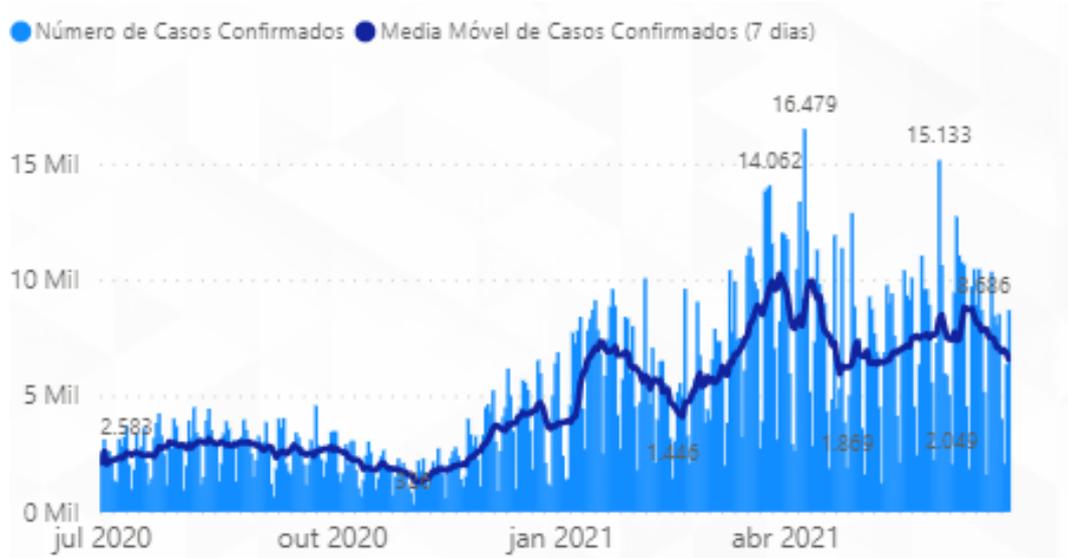
Dentro do estado de Minas Gerais, a cidade de Uberlândia, localizada no interior do estado na região do triângulo norte, com uma população de 699.097 habitantes ocupou o segundo lugar no ranking de número de casos, ficando atrás somente de Belo Horizonte, capital do Estado.

**Tabela 2** - Dados da pandemia por COVID-19 no estado de Minas Gerais e São Paulo.

UF	População	Número de casos
MG	21.168.791	1.803.748
SP	45.919.049	3.719.586

Fonte: COVID NO BRASIL, 2021.

**Figura 3** - Casos confirmados no período de julho de 2020 a junho de 2021 no Estado de Minas Gerais.



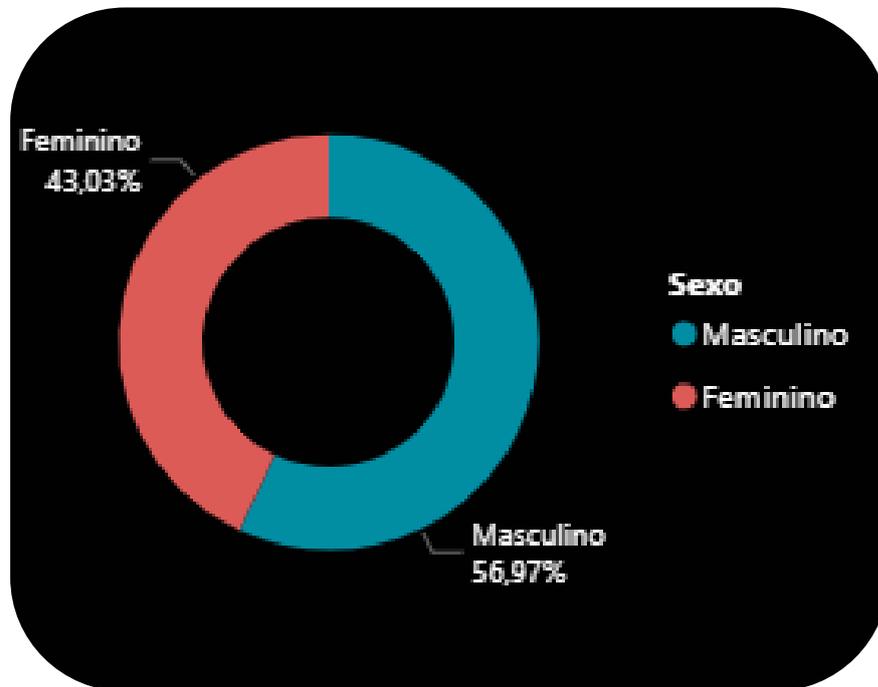
Fonte: SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2021.

A cidade de Uberlândia, assim como sua região, como foi dito, enfrentou graves problemas no controle da infecção pelo SARS-CoV-2. Seus números vêm se destacando, principalmente quando analisados em relação a proporção de casos/habitantes. Até agosto de 2021 a cidade acumulava 102.011 casos positivos para a COVID-19 e 2.547 óbitos. Já no período inicial de 2022 os números continuaram crescendo chegando a 200.095 casos confirmados e 3.342 óbitos.

Alguns dados interessantes foram cedidos pela prefeitura, tais como: o sexo e a idade de prevalência entre as internações. Em 2021, o sexo masculino prevaleceu com 56,97% da totalidade de infectados e hospitalizados no município (Figura 4). Já com relação a idade, a faixa etária mais acometida pelo vírus esteve entre 40 a 59 anos, seguida do grupo de 60 a 69 anos (Figura 5). Até abril de 2022 a prevalência do sexo masculino foi alterada para 72,22% e a faixa etária acometida permaneceu a mesma (PREFEITURA DE UBERLÂNDIA, 2021).

Com isso, a cidade adotou medidas de contenção do vírus, principalmente entre os anos de 2020 e 2021, como a restrição/isolamento social, solicitando ainda que a população mantivesse tais medidas de controle a fim de evitar o contágio e um maior colapso no sistema de saúde. Em 2022 as medidas restritivas foram diminuídas devido a progressão da vacinação na cidade.

Figura 4 -: Porcentagem de hospitalizados na cidade de Uberlândia de acordo com o sexo em 2021



Fonte:

PREFEITURA DE UBERLÂNDIA, 2021.

Figura 5 - Hospitalizados por faixa etária na cidade de Uberlândia em 2021



Fonte:

PREFEITURA DE

UBERLÂNDIA, 2021.

## 1.6. Dengue: Origem e Transmissão

O relato mais antigo de uma infecção com características clínicas similares a Dengue está em uma enciclopédia chinesa, entre os anos 265 a 420 D.C. A Dengue é considerada uma das mais importantes doenças virais reemergentes transmitidas por artrópodes (RIGAU-PÉREZ et al. 1998) sendo também a arbovirose mais comum em todo o mundo. O vírus da Dengue foi isolado pela primeira vez, em nível mundial, por Albert Sabin na região do Mediterrâneo (DENV-1) durante a segunda guerra mundial e na região do Pacífico (DENV-2), já DENV-3 e DENV-4 foram isoladas posteriormente. No Brasil, o vírus tipo 1 da Dengue foi isolado pela primeira vez no departamento de virologia da Fiocruz em 1986, e em 1990 e 2003 os tipos 2 e 3, respectivamente pelo mesmo departamento (BRAGA, 2007).

A Dengue teve seu principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti* (*A. aegypti*), identificado por Bancroft em 1906. Este tem sua origem no Egito, entretanto, atualmente, é encontrado em todo território mundial, principalmente por sua alta capacidade de adaptação as condições ambientais, uma vez que não exige boas condições de higiene, locais específicos para deposição de ovos e desenvolvimento de sua fase larvária (BRAGA, 2007).

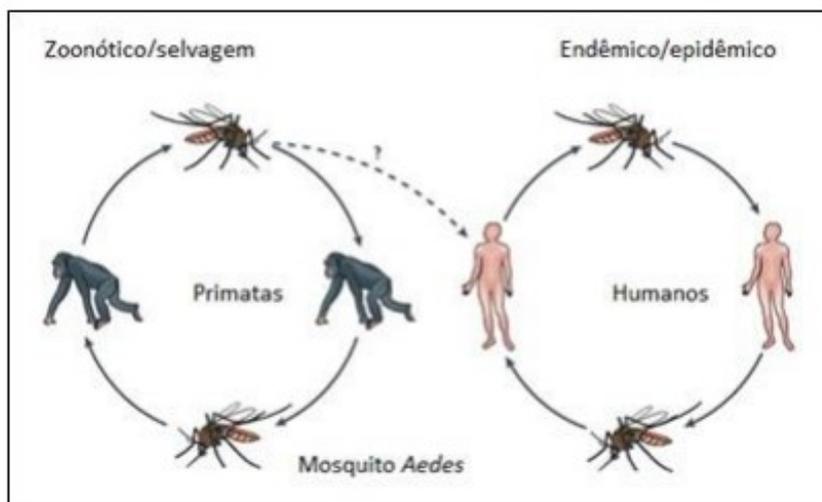
Suspeita-se que o *A. aegypti* tenha sido inserido no Brasil através do tráfego marítimo de embarcações advindas da Europa durante o período colonial. Desde então, vem-se contabilizando surtos em diversas regiões do país, principalmente durante o verão onde a temperatura e a umidade tornam propícia a propagação do vetor, e conseqüentemente do vírus causador da Dengue (BRAGA; VALLE, 2007). Como exemplo, em 2019 ocorreu um surto da doença na cidade de Uberlândia onde foram contabilizados 100 novos casos de Dengue por dia (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2019).

Atualmente, devido a alguns fatores como o crescimento populacional desenfreado, o aumento de áreas desmatadas e o aumento de materiais que podem funcionar como depósitos de água parada, torna a erradicação do *A. aegypti* cada vez mais difícil tornando os surtos persistentes e impactando na saúde pública do Brasil (TAUIL, 2001).

O ciclo de transmissão dessa doença pode ocorrer de duas formas (Figura 6): 1) ciclo urbano, este envolve o hospedeiro humano e o vetor *A. aegypti*, e secundariamente outros mosquitos do gênero *Aedes*. 2) Ciclo zoonótico ou selvagem, o qual envolve primatas não humanos como hospedeiros vertebrados e diferentes mosquitos do gênero

*Aedes* e *Ochlerotatus* como vetores, sendo descritos principalmente nas florestas da África e Malásia (CASEIRO et al. 2012).

**Figura 6** - Ciclo de transmissão da Dengue. Imagem demonstra representação do ciclo zoonótico e do ciclo urbano do mosquito vetor transmissor do DENV.



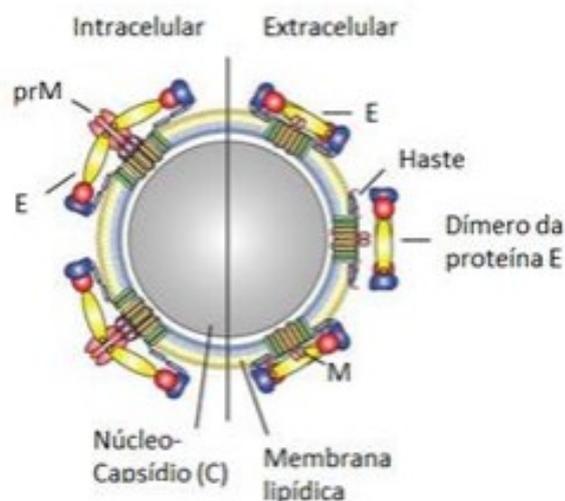
Fonte: WHITEHEAD et al. 2007.

### 1.7. Estrutura e Fisiopatogenia do DENV

O vírus responsável por causar a Dengue (DENV) é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*, mesmo que outros agentes patogênicos, como o vírus da Encefalite Japonesa, Encefalite do Oeste do Nilo e o vírus da Febre Amarela (VASILAKIS; WEAVER, 2008). DENV é classificado em quatro diferentes sorotipos de acordo com suas características antigênicas: DENV 1-4 contando com três a cinco genótipos em cada sorotipo (RICO-HESSE, 2010).

Possuindo uma estrutura esférica (Figura 7), seu genoma tem um tamanho de 11 kb e é constituído por um RNA de fita simples com polaridade positiva (5'-3') e é protegido por um nucleocapsídeo icosaédrico composto por um capsídeo (C), este é circundado por uma membrana lipoproteica e algumas proteínas estruturais, como a do envelope (E) e proteínas de membrana (M) ou pré-membrana (PrM) (PINHO, 2013; STIASNY; HEINZ, 2006), possuindo também proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3 NS4A, NS4B E NS5) que são de extrema importância para a replicação viral e processamento de polipeptídeos (CHAMBERS et al. 1990).

**Figura 7** - Estrutura da partícula viral DENV.



Fonte: STIASNY; HEINZ, 2006.

Após o repasto sanguíneo feito pelo mosquito fêmea, o vírus penetra diretamente na corrente sanguínea e se desloca, através de um tropismo por um amplo espectro de células humanas, priorizando células da linhagem fagocítica mononuclear (células dendríticas, monócitos, macrófagos e células de Langerhans). Entretanto, alguns estudos indicam que linfócitos B, linfócitos T, células NK, células endoteliais, hepatócitos e neurônios também podem ser infectados pelo vírus (CLYDE et al. 2006; FLINT et al. 2004).

Dessa forma se inicia o ciclo de replicação viral desencadeando processos relacionados a célula hospedeira, sendo eles: adsorção, penetração, desnudamento, tradução, replicação, montagem e brotamento das partículas virais (CLYDE et al. 2006).

Com isso, a maturação dos vírions ocorre no interior de organelas como no Complexo de Golgi ou Retículo Endoplasmático, o que facilitará sua liberação na corrente sanguínea se disseminando por todo o corpo do hospedeiro.

A Dengue pode se manifestar tanto de maneira assintomática como sintomática, sendo esta última dividida em duas formas clínicas: 1) Febre Clássica da Dengue e 2) Febre Hemorrágica da Dengue, podendo levar o paciente a morte devido a um complexo mecanismo entre a resposta imune do hospedeiro e o vírus (OMS, 2012; CLYDE et al. 2006).

### **1.8. Métodos de diagnóstico para DENV**

O método escolhido para realizar o diagnóstico da Dengue depende do tempo de início da doença. O diagnóstico específico da infecção por DENV pode ser feito por

diferentes técnicas: 1) isolamento viral; 2) métodos sorológicos e 3) métodos moleculares (GUBLER, 1998). O isolamento viral pode ser feito em até 5 dias após o início dos sintomas (corresponde ao pico de viremia) realizando a inoculação do soro dos pacientes em linhagens celulares de camundongos recém-nascidos. Desta forma, o DENV é identificado e sorotipado por imunofluorescência, utilizando anticorpos monoclonais, este tipo de diagnóstico pode demorar cerca de sete a doze dias (GUBLER, 1998; LANCIOTTI et al. 1992). Já entre os métodos sorológicos, temos os métodos mais utilizados para o diagnóstico da Dengue, sendo o ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos IgM ou IgG e o método de captura do antígeno viral NS1 (GUBLER, 1998).

Nesse aspecto, temos o teste rápido, normalmente utilizado em emergências, este realiza a detecção simultânea de IgG, IgM e antígeno NS1 (Dengue Duo Dengue Ag NS1 +Dengue IgG/IgM). Após quatro dias do início dos sintomas a IgM começa a ser detectável no soro e depois de 1 a 2 meses começa a diminuir. A IgG atinge seus títulos mais elevados no 14º dia de infecção, podendo persistir por até 3 anos. Já o antígeno NS1 permanece presente no soro desde o primeiro até o nono dia, incluindo em reinfecções (GUBLER, 1998).

Por fim, temos os métodos moleculares que detectam do RNA viral diretamente do soro do paciente durante o período de viremia. Este tipo de diagnóstico utiliza a Transcrição Reversa – seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), permitindo classificar o sorotipo viral (LANCIOTTI et al, 1992).

### **1.9 Epidemiologia da Dengue no Brasil**

Em 1967 quando o vetor da Dengue voltou a circular pelo território brasileiro, deu-se início a uma nova onda de surtos de casos da doença. A primeira epidemia no país foi identificada em 1982 no estado de Roraima com identificação dos sorotipos 2 e 4 (PINHO, 2013). A partir daí, a Dengue foi se dispersando pelo país e novos sorotipos foram identificados. Com o objetivo de tentar controlar as epidemias de Dengue no país, criou-se o Levantamento rápido de Índice de Infestação pelo *A. aegypti* (LIRAA) visando o conhecimento da quantidade de casas e terrenos com locais potenciais para reservatório do vetor (MENEZES et al. 2021).

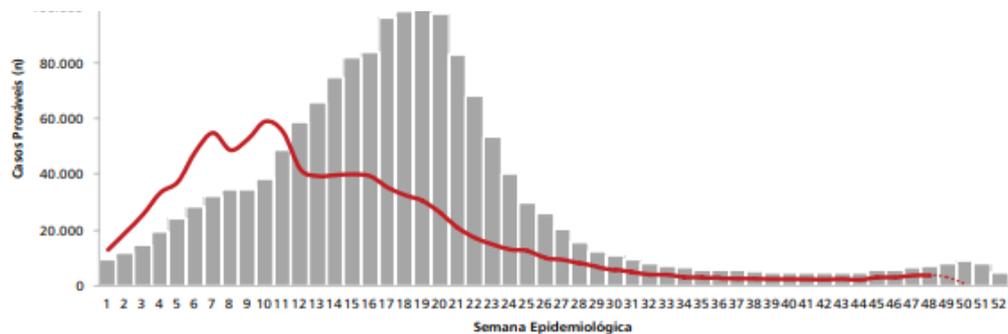
Em 2018, no Brasil, somente entre o período de janeiro a abril, foram registrados 102.681 casos de Dengue e 66 óbitos. Já no mesmo período no ano de 2019 houve um aumento de 339,9% no número de casos, uma vez que foram registrados

451.685 casos e 123 óbitos, totalizando um aumento de 186,3% (MENEZES et al. 2021).

Em 2019 aplicou-se a metodologia LIRAA onde foi demonstrado que 994 municípios brasileiros estariam com um alto índice de infestação do vetor, tornando-se propícios para que surtos da doença ocorressem (MENEZES et al. 2021).

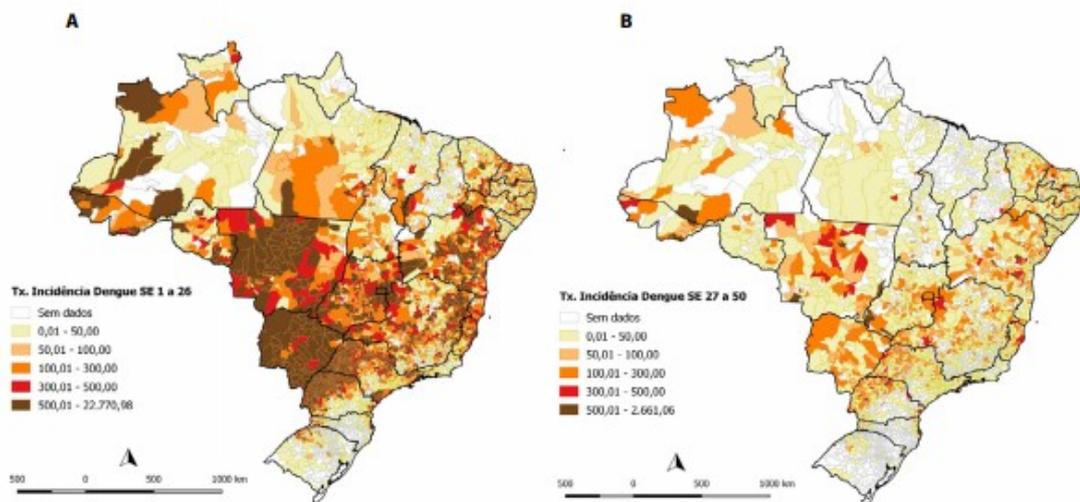
Já em 2020 o Brasil liderou a quantidade de casos por Dengue nas Américas com 979.764, sugerindo um aumento considerável em relação ao ano de 2019 (Figura 8). Segundo dados disponíveis em Brasil (2020) a região Centro-Oeste apresentou a maior incidência com 1.200 casos/100 mil habitantes, seguida das regiões Sul (934,1 casos/100 mil habitantes), Sudeste (376,4 casos/100 mil habitantes), Nordeste (261,5 casos/100 mil habitantes) e Norte (120,7 casos/100 mil habitantes) (Figura 9).

**Figura 8** - Curva epidêmica dos casos prováveis de dengue, por semanas epidemiológicas de início de sintomas, Brasil, 2019 e 2020.



Fonte: BRASIL, 2020.

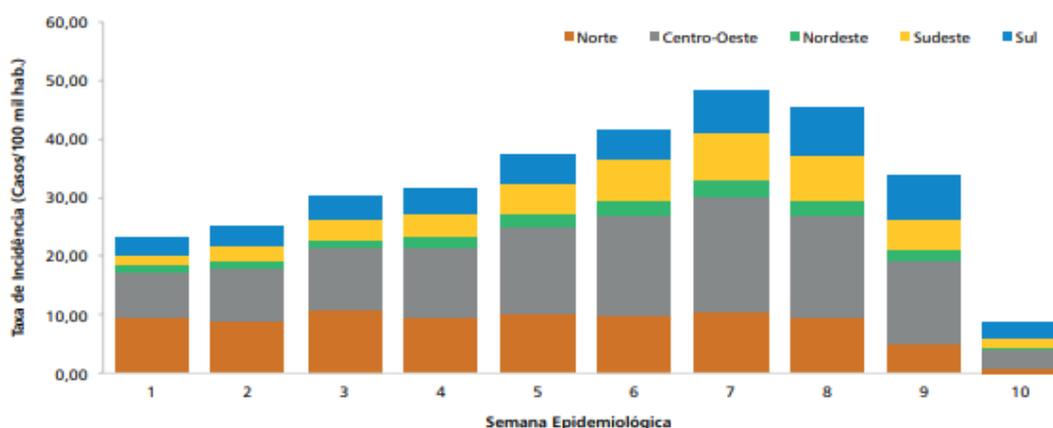
**Figura 9** - Distribuição da taxa de incidência de Dengue por município, Brasil.



Fonte: BRASIL, 2020.

Já em 2021, até o mês de março, o país não se encontrava em uma epidemia de Dengue, uma vez que foram registrados 103.595 novos casos, indicando uma redução de 74,3% em relação ao mesmo período no ano de 2020. Assim como em 2020, a região Centro-Oeste também apresentou a maior incidência de casos de Dengue em 2021, com 125,7/ 100 mil habitantes, seguida das regiões Norte (84,7 casos/100 mil hab.), Sul (50,2 casos/100 mil hab.), Sudeste (46,4 casos/100 mil hab.) e Nordeste (18,4 casos/100 mil hab.) (Figura 10) (BRASIL, 2021).

**Figura 10** - Distribuição da taxa de incidência de dengue por região, Brasil, SE 1 a 10/2021



Fonte: BRASIL, 2021.

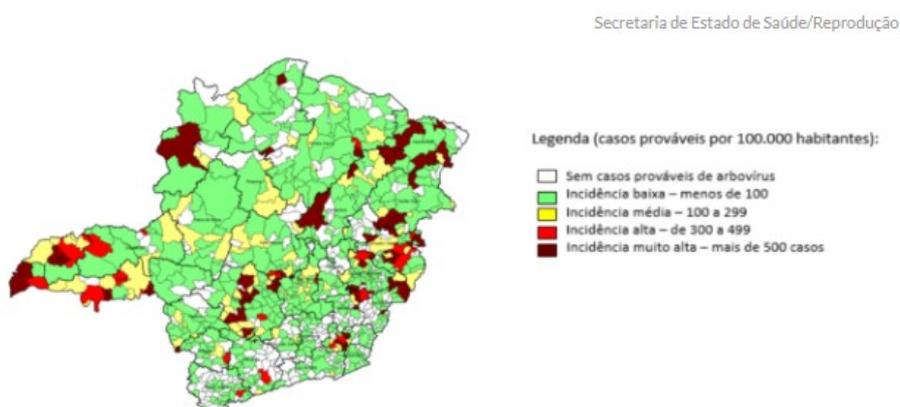
A região Sudeste, onde Minas Gerais está inserida, sempre apresenta altos índices epidêmicos. Em 2019, o Estado de Minas Gerais, passou por um grande surto de Dengue, onde houve um aumento no número de casos da doença, totalizando 66 mil casos suspeitos, chegando a ultrapassar os anos de 2017 e 2018 juntos no estado. Em 2020 o Estado chegou a contabilizar 5.500 casos suspeitos em uma semana, fazendo com que em poucos meses o estado atingisse a marca de 25.877 casos confirmados. Em 2021, até o mês de junho, o Estado já contabilizava 22.129 casos suspeitos, dos quais 10.202 foram confirmados para a doença (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2021).

Em Minas Gerais, a região do Triângulo e Alto Paranaíba também possui destaque para o número de casos de Dengue (Figura 11). Entre o fim de novembro de 2020 e março de 2021 as regiões somaram 2.606 casos suspeitos da doença, sendo

Uberaba e Uberlândia as cidades com os maiores números de casos, 925 e 271, respectivamente (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2021).

Com isso, a cidade de Uberlândia tem dado atenção dobrada ao combate do mosquito vetor, uma vez que o centro de controle de zoonoses vem desenvolvendo ações, como a instalação de ovitrampas, armadilhas que permitem monitorar o comportamento do *A. aegypti*, tornando seu controle mais efetivo. Além disso, instalou recentemente novos sistemas informatizados de vigilância epidemiológica, que contribuirá para que a prefeitura fortaleça o sistema epidemiológico local e monitore os casos, podendo desta forma, elaborar ações de prevenção junto à comunidade (PREFEITURA DE UBERLÂNDIA, 2020).

**Figura 11** - Municípios com maiores incidências de casos de dengue no Estado de Minas Gerais.



Fonte: SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2020.

### 1.10. Sintomatologia de Dengue e COVID-19

Tanto a Dengue como COVID-19 em casos sintomáticos, podem apresentar sintomas bastante semelhantes e inespecíficos, o que pode, muitas vezes, gerar confusão e dificultar seus possíveis diagnósticos, possuindo também características laboratoriais semelhantes, como trombocitopenia e leucopenia (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2019). Em casos leves e sem complicações, ambas as doenças podem provocar dores de cabeça, dores musculares, mal-estar, cansaço, febre alta, erupções na pele, vômitos, náuseas, diarreia e dor retro orbital. Nesses casos, normalmente de dez a quatorze dias a pessoa está curada (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2019).

Na Dengue, caso não ocorra melhora e regressão dos sintomas ao fim da fase febril, a doença evolui para a fase crítica ou hemorrágica, caracterizada por uma forte dor abdominal, acúmulo de líquidos, vômitos persistentes, sangramento de mucosas e

hepatomegalia (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2019). Esta piora pode gerar grandes prejuízos para o indivíduo como choque, hemorragias graves, disfunção orgânica ou até o óbito (PINHO, 2013; GUO et al. 2017), entretanto, a Dengue grave e hemorrágica (DHF) ocorre em cerca de 10 a 25% dos indivíduos (FERNANDO et al. 2016).

Já no caso da infecção por COVID-19, mesmo em casos leves, os pacientes tendem a ter sintomas relacionados a via respiratória, como tosse, coriza, falta de ar ou até pneumonia, em casos mais graves, caracterizando a síndrome respiratória aguda grave (PEREZ-GAXIOLA et al. 2021). Anosmia (perda do olfato) e ageusia (perda do paladar) são sintomas extremamente característicos da infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 (SCHMULSON; DÁVALOS; BERUMEN, 2020). Assim como na Dengue, caso não ocorra melhora dos sintomas, a doença tende a progredir causando grandes danos ao indivíduo e sintomas graves como dificuldade de respirar, dor ou pressão no peito e perda de fala ou movimento, e uma vez que não exista atendimento adequado o quadro pode piorar, se fazendo necessário, muitas vezes, o uso de ventilação mecânica (SCHMULSON; DÁVALOS; BERUMEN, 2020). Em um estudo realizado por Wu; McGoogan (2020), a forma leve da doença foi observada em 81% dos pacientes infectados, enquanto 19% evoluíram para a fase grave da doença, dos quais 5% ficaram gravemente enfermos.

### **1.11. A influência da Resposta Imune na infecção por Dengue e SARS-CoV-2**

A Dengue pode variar de casos assintomáticos até casos graves da doença resultando na Dengue hemorrágica com ou sem choque (DAYARATHNA et al. 2020). Nos casos leves da doença, o vírus tende a ser auto eliminado pelo sistema imune do hospedeiro, já nos casos mais graves DHF observa-se altos níveis de citocinas inflamatórias, resultando em uma 'tempestade de citocinas, acredita-se que este evento contribua para a patogênese da doença e o vazamento vascular (DAYARATHNA et al. 2020).

Mecanismos ainda vem sendo propostos com o objetivo de elucidar a resposta imunológica ao DENV e de qual forma estaria relacionada com a piora do quadro clínico da doença ao decorrer da infecção. Com isso, na Dengue grave ocorre uma forte resposta inflamatória resultando na liberação de diversas citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL8, CXCL9, CXCL16, MCP-1 e IP-10 em alto níveis o que resulta em sua evolução para casos graves, desempenhando papel importante na patogênese da doença (BLANCO-MELO et al. 2020).

Após o processo de infecção, as células do hospedeiro como monócitos e as células dendríticas que foram infectadas produzem quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias que, em conjunto com células T ativadas, podem causar disfunção endotelial. Tal disfunção leva a um aumento da permeabilidade vascular, característico da DHF, o que provoca extravasamento vascular, acúmulo de líquido nas cavidades pleural e peritoneal e choque (MALAVIGE; OGG, 2012).

Além disso, anticorpos produzidos de forma primária contra um tipo de DENV podem não neutralizar um segundo tipo, dificultando ainda mais o processo de resposta imunológica. Os vírus, utilizam os receptores de membrana Fc $\gamma$  (LOBO et al. 2014) O estímulo causado por células CD4<sup>+</sup> ativadas durante a liberação de IFN- $\gamma$  torna um fator de agravamento do quadro, isso porque aumentam a exposição de Fc $\gamma$  na membrana dos macrófagos, fazendo com que fiquem mais susceptíveis aos vírus (FIGUEIREDO, 2006; LOBO et al. 2014).

Ainda na Dengue grave, a trombocitopenia pode ser gerada a partir de mecanismos ligados a resposta imune mediada por anticorpos, como: IgM antiplaquetas, uma vez que estes causam lise de plaquetas na presença do complemento, anticorpos específicos ao vírus da Dengue (o sorotipo DENV2 só consegue se ligar as plaquetas humanas caso haja a presença deste anticorpo) ou destruição de plaquetas no fígado e baço (MALAVIGE; OGG, 2012). Desta forma, em conjunto, o sistema imune do hospedeiro possui grande influência no quadro da doença e, portanto, na evolução da Dengue (LOBO et al. 2014).

Já no caso da infecção por SARS-CoV-2, acredita-se que a gravidade da doença esteja diretamente ligada a fatores associados a resposta imune, como o fenômeno da imunossenescência e tempestade de citocinas. Como sabemos, crianças tendem a desenvolver a COVID-19 nas formas leves a moderadas, isso por que elas apresentam menor expressão celular da molécula ECA2, que funciona como ligante ao vírus, principalmente em células epiteliais alveolares, diminuindo a chance de complicações pulmonares como observada em adultos e idosos (LEE et al. 2020).

Além disso, crianças tendem a apresentar uma resposta imune inata mais efetiva contra a infecção por SARS-CoV-2, o que contribui para a diminuição da suscetibilidade e do risco de evolução da doença (LU et al. 2020; LEE et al. 2020).

No caso de idosos, a resposta imune, com destaque para a resposta imune inata, é modificada, tornando-os predispostos a infecções devido a diminuição de sua capacidade em responder de forma eficaz (CANCRO et al. 2009). Esse evento acaba

por diminuir a capacidade quimiotática de neutrófilos, a quantidade de células NK, além de uma produção descontrolada de citocinas imunomoduladoras, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios, promovendo estado inflamatório crônico, o que acaba por dificultar a resposta a novos patógenos (AGARWAL; BUSSE. 2010; AARESTRUP, 2020). Um estudo recente mostrou que em idosos com idade superior a 70 anos possuem um declínio acentuado de níveis séricos de várias citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento (BRITO-DE-SOUSA et al. 2022).

Estudos mostram que idosos e portadores de comorbidades apresentam maiores chances de evoluir para a forma grave da doença e para o óbito, apresentando achados laboratoriais, como linfopenia, aumento da expressão D-dímero, aumento de carga viral e de níveis séricos de citocinas inflamatórias, caracterizando a chamada tempestade de citocinas (LING et al. 2020). Giamarellos-Bourboulis e colaboradores (2020) destacam em seu estudo a existência da síndrome de ativação de macrófagos (MAS) e a produção elevada de IL-6 com desregulação da resposta imune, assim como níveis elevados de TNF- $\alpha$ , o que, em conjunto, acaba por gerar uma resposta hiperinflamatória sistêmica e lesões teciduais.

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma característica daqueles que desenvolvem a COVID-19 grave e as lesões pulmonares geradas ocorrem devido à alta produção de citocinas inflamatórias. Desta forma, a tempestade de citocinas está diretamente relacionada com a extensão da lesão pulmonar e mortalidade nestes pacientes (DAYARATHNA et al. 2020).

### **1.12 Coinfecção entre Dengue e SARS-CoV-2**

Muitos autores relatam a possibilidade de coinfecção entre Dengue e COVID-19 em pacientes, principalmente naqueles que vivem em zonas endêmicas para dengue. Carosella et al. (2021) relata casos de coinfecção na Argentina, já Masyeni et al. (2021) traz dados sobre a coinfecção na Indonésia. Ambos destacam a questão da dificuldade do diagnóstico nas fases iniciais das doenças, onde os sintomas clínicos são semelhantes e inespecíficos, assim como o problema de descarte de diagnóstico de uma possível infecção secundária quando já realizado o primeiro diagnóstico.

No Brasil, ainda são escassos os estudos que relatam a incidência da coinfecção por COVID-19 e Dengue. A realização destes seriam de grande importância já que o Brasil é um país endêmico de Dengue e com destaque no número de casos de COVID-19.



## 2. JUSTIFICATIVA

Tanto Dengue quanto a COVID-19 são doenças geradoras de problemas econômicos e de saúde pública, possuindo interesse governamental. Em tempos de pandemia por COVID-19, onde o Brasil ocupou a terceira posição mundial em número de casos, a segunda em número de óbitos e o Estado de Minas Gerais representou o segundo maior em número de casos no país, no qual os casos de dengue também seguiam crescendo e os surtos da doença aumentando, principalmente por conta de períodos chuvosos em diversas regiões do país, assim como pela diminuição do monitoramento da doença realizada pelos centros de controle zoonoses (CCZ) em consequência das medidas de isolamento social necessárias para barrar o contágio por SARS-CoV-2.

Dessa forma, esta situação acaba gerando um risco de coinfeções. Este risco fez com que diversos estados e municípios brasileiros investissem em campanhas para alertar sobre o possível cenário de epidemias simultâneas, uma vez que a sintomatologia das infecções é bastante semelhante, podendo gerar confusão e erros durante o diagnóstico.

Este equívoco de diagnóstico pode acarretar não só tratamento da doença, o que pode ser altamente problemático, visto que ambas as infecções podem evoluir para gravidade importantes em determinadas situações específicas, como em pacientes com comorbidades, imunodeficientes ou idosos em imunossenescência.

Portanto, verificar o perfil epidemiológico de casos de COVID-19 em amostras de pacientes encaminhados para diagnóstico suspeita de Dengue, torna-se uma importante base de comparação de dados clínicos e epidemiológicos em situações de coinfeção, ressaltando cuidado na liberação do diagnóstico, acompanhamento do paciente e tratamento correto, evitando complicações.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar a presença de anticorpos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 em amostras de soro de pacientes com suspeita de infecção pelo vírus da Dengue, antes e após o início da pandemia, em um período pré-vacinação.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- Identificar anticorpos anti-SARS-CoV-2 nas amostras de pacientes de 18 cidades da região do Triângulo Norte, Minas Gerais por meio de testes rápidos;
- Analisar a sintomatologia apresentada pelos pacientes durante a fase inicial das infecções;
- Identificar possíveis coinfeções por sorologias positivas para Dengue e COVID-19;
- Analisar a possível mudança no perfil dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 ao longo do período pandêmico.

#### **4. ASPECTOS ÉTICOS**

Nenhum dado nominal ou qualquer outro dado que permita a identificação dos sujeitos desta pesquisa foi acessado. Todas as amostras analisadas foram retiradas do banco de soro do Laboratório de Imunoparasitologia “Dr. Mario Endsfeldz”, e referem-se a amostras enviadas para o serviço de diagnóstico de dengue no período de janeiro de 2019 a abril de 2021. O referido banco de soro foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (Protocolo nº 041/2008).

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Amostras utilizadas

Foi desenvolvido um inquérito sorológico para avaliar a prevalência de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em amostras de pacientes encaminhados para triagem de diagnóstico de dengue no Laboratório de Imunoparasitologia “Dr. Mário Endsfieldz Camargo” (LIPME) da Universidade Federal de Uberlândia, inserido na Rede de Laboratório do diagnóstico da dengue no estado de Minas Gerais, atendendo um total de 18 cidades do estado: Uberlândia (699.097 hab) Abadia dos Dourados (7.006 hab), Araguari (117.825 hab), Araporã (6.931 hab), Cascalho Rico (3.092 hab) Coromandel (27.966 hab), Douradoquara (1.912 hab), Estrela do Sul (7.936 hab), Grupiara (1.387 hab) Indianópolis (6.951 hab), Iraí de Minas (7.027 hab), Monte Alegre de Minas (21.236 hab), Monte Carmelo (47.931 hab), Nova Ponte (15.800 hab), Patrocínio (91.449 hab), Prata (28.017 hab), Romaria (3.520 hab), Tupaciguara (25.398 hab).

As amostras selecionadas para o inquérito foram adquiridas da soroteca do laboratório referente a pacientes encaminhados ao serviço do diagnóstico de Dengue no período de janeiro de 2019 à abril de 2021, totalizando 2.969 amostras. Destas, 1.205 foram escolhidas de forma não sequencial para representar o período pré pandemia, funcionando, portanto, como controle negativo.

Para todas as amostras foram analisados pacientes que apresentavam alguns dos sintomas descritos: febre, mialgia, cefaleia, exantema, vômito, náusea, dor nas costas, conjuntivite, artrite, artralgia intensa, petéquias, leucopenia, prova do laço positiva e dor retroorbital; de acordo com a ficha epidemiológica.

Desta, foram ainda analisados os seguintes dados: município de residência do paciente, bairro de residência, data de cadastro, data de recebimento, início da apresentação dos sintomas, idade, sexo, ocupação presença de doenças pré-existentes (doenças hematológicas, hepatopatias, doença crônica renal, hipertensão arterial, doença ácido-péptica, doenças autoimunes) e resultado do exame para Dengue. Todas essas informações e as amostras são identificadas através de um número de controle interno, portanto, não foram acessados dados nominais ou que permitam a identificação dos sujeitos dessa pesquisa. Todos os dados das amostras apontados a cima, com exceção da sintomatologia, são também disponibilizados em planilha eletrônica no sistema GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial), servindo como base de busca de informações complementares.

Após a seleção das amostras e análise dos dados referentes as mesmas, foi realizado o teste imunocromatográfico para detecção qualitativa de anticorpos IgM e IgG para SARS-COV-2 (Panbio COVID-19 IgG/IgM RAPID TESTE DEVICE (Fingerstick whole blood/venous whole blood/sérum plasma) da empresa Abbot, conforme descrito posteriormente.

## **5.2 Diagnóstico de Dengue**

As amostras recebidas no laboratório para diagnóstico são normalmente coletadas entre o primeiro e o décimo primeiro dia após o início dos sintomas, devido a necessidade da detecção do material genético viral e de anticorpos, uma vez que são utilizados ensaios imunoenzimáticos para captura de IgM, como o ELISA (Ensaio de Imunoabsorção enzimática) de captura para o diagnóstico. Neste trabalho, tanto as amostras de sorologia positivas quanto as de sorologia negativas para Dengue foram selecionadas, visto que este não é um critério de exclusão de acordo com o objetivo. O ELISA foi realizado conforme instruções do fabricante.

## **5.3 Dados Clínicos**

Os seguintes dados do paciente foram considerados: demográficos (idade, gênero, cidade e bairro), sintomas apresentados (febre, mialgia, cefaleia, exantema, vômito, náusea, dor nas costas, conjuntivite, artrite, artralgia intensa, petéquias, leucopenia, prova do laço positiva e dor retroorbital;), comorbidades (doenças hematológicas, hepatopatias, doença crônica renal, hipertensão arterial ou doença ácido-péptica;), imunocomprometimento (idade  $\geq 60$  anos, presença de alguma doença imunocomprometedora).

## **5.4 Confirmação das amostras referentes ao período pré-vacinal**

Para a verificação da afirmação de que o presente trabalho foi realizado utilizando amostras do período pré-vacinal com o objetivo de que estas não tivessem influência da resposta imunológica ocasionada pela vacina foi realizada a checagem nos sites das prefeituras referentes às cidades analisadas onde foram indicados os planos de vacinação com as idades e suas referentes datas de início de vacinação.

Tal procedimento foi necessário devido a vacinação contra a COVID-19 na maioria das cidades investigadas terem sido iniciadas em janeiro de 2021. Entretanto, constatou-se que durante os meses de Janeiro a Abril foram vacinados somente idosos

com idade superior a 65 anos e grupos prioritários, como profissionais da saúde, correspondendo, dessa forma, a somente duas amostras analisadas no mês de abril na cidade de Uberlândia, idosos, com 75 e 77 anos respectivamente. Ambos foram positivos para IgM anti-SARS-CoV-2 e negativos para IgG.

### **5.5 Teste rápido para detecção de IgG e IgM de COVID-19**

Para realizar a verificação da presença de anticorpos para a COVID-19 nas amostras, foi-se utilizado o teste rápido cedido pelo laboratório de Imunologia e Parasitologia da Universidade Federal de Uberlândia.

O Panbio™: COVID-19 IgG/ IgM *rapid test device* da Abbot é um teste rápido de diagnóstico imunocromatográfico *in vitro* para a detecção qualitativa de anticorpos (IgG e IgM) para SARS-CoV-2, podendo ser realizado em soro, plasma, sangue total venoso e sangue por punção digital sendo destinado a um auxílio no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2.

O kit é composto pelos dispositivos de teste, solução tampão (3mL/frasco) e conta gotas para amostras (no caso do teste por punção digital). No dispositivo de teste, ao lado da janela de leitura, consta as letras C (controle), G (IgG) e M (IgM). No momento de utilizar o teste, foi aplicado 10 µl de cada amostra na cavidade adequada (S), em seguida foi adicionado 2 gotas da solução tampão, essa mistura migrará ao longo da tira de membrana para a janela de leitura, deixando evidente o resultado. Primeiramente, a linha controle deve aparecer, em seguida, em resultados positivos para IgM SARS-CoV-2 a linha M se torna visível e em casos positivos para IgG, a linha G é observada, conforme observamos em um teste duplo positivo (IgM + e IgG+) (Figura 12). Já nos casos de resultados negativos, somente a linha controle aparece.

De acordo com o desenvolvedor, o teste fornece uma sensibilidade de 95,8% com um intervalo de confiança de 95% e uma especificidade de 94% com um intervalo de confiança de 95%.

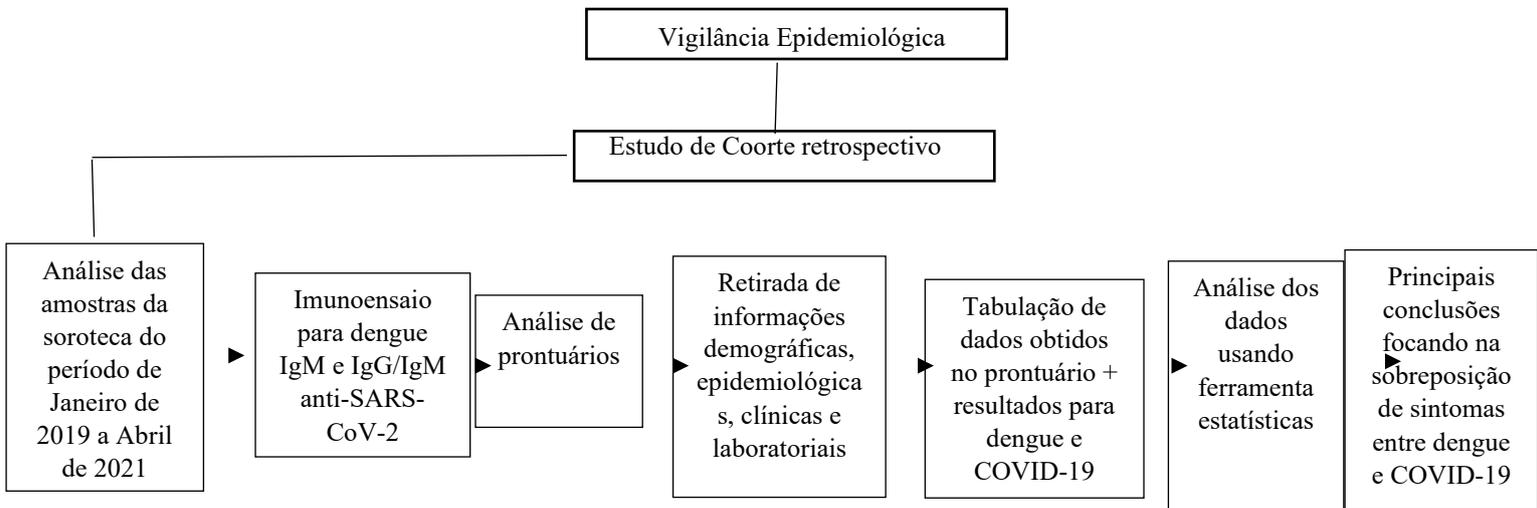
**Figura 12** - Dispositivo de teste rápido para COVID-19. Imagem demonstra funcionamento do teste.



Fonte: GALERIA DO AUTOR, 2022.

## 5.5 Estratégia experimental

**Figura 13** - Fluxograma da estrutura metodológica para coleta e análise de dados.



Fonte:DADOS DA AUTORA, 2022.

## 5.6 Análise estatística

Primeiramente, foi aplicado o teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov* nos dados obtido. As comparações das variáveis foram feitas aos pares. Para as não paramétricas foi aplicado o teste de *Mann-Whitney* e para as paramétricas o teste *t-Student* foi utilizado. O p indicando significância foi de  $\leq 0,05$ . O Excel também foi

utilizado para gerar porcentagens referentes aos sintomas analisados por grupo de pacientes.

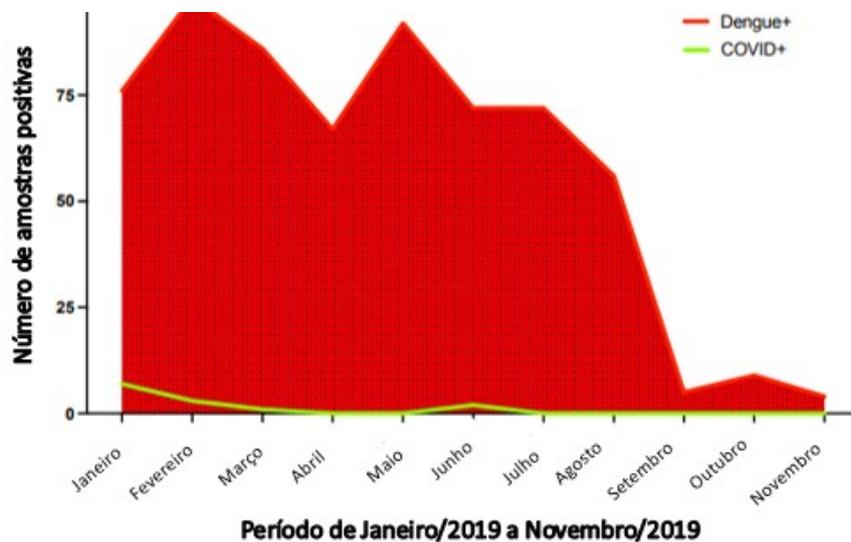
## 6. RESULTADOS

### 6.1 Soropositividade para Dengue e SARS-CoV-2 em um período pré-pandêmico.

Após a realização dos testes ELISA IgM de captura foi observado que no período pré pandemia, que corresponde às análises das amostras do ano de 2019, houve uma predominância de casos positivos para Dengue durante todo o período analisado (janeiro a dezembro de 2019), caracterizando o controle negativo (Figura 14).

Entretanto, é possível notar que houve a detecção de algumas amostras positivas para anticorpos anti -SARS-CoV-2 no primeiro semestre de 2019. Foram detectadas 11 amostras positivas para IgM anti-SARS-CoV-2 e 14 para IgG. Ainda não há comprovações que indiquem a circulação do vírus durante esse período, portanto a positividade dessas amostras pode estar relacionada com a baixa especificidade e sensibilidade do teste rápido ou até mesmo reatividade cruzada com outros CoVs já circulantes, como o SARS-CoV e o MERS-CoV.

Figura 14 - Ocorrência do número de casos de Dengue no período pré-pandêmico.



Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

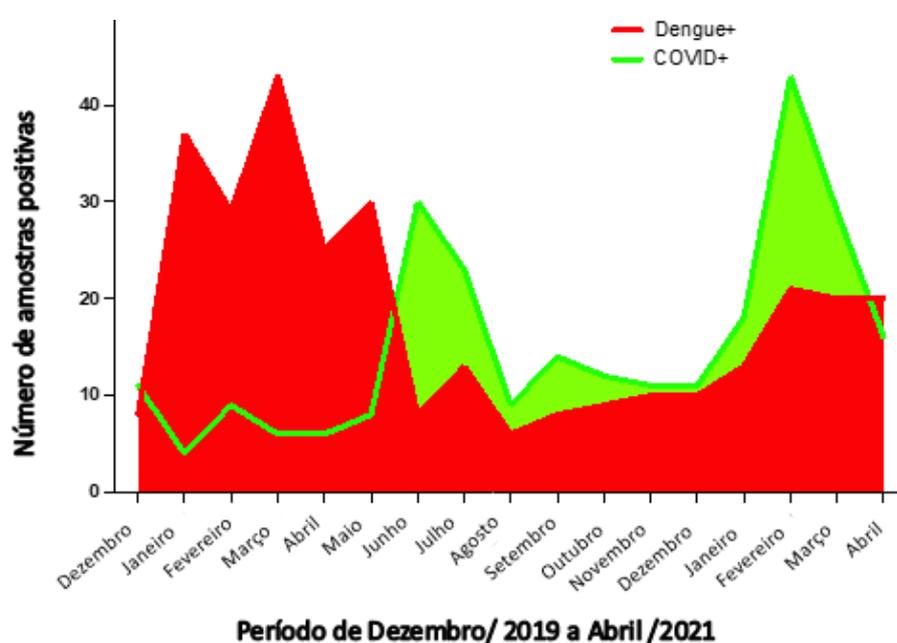
### 6.2 Soropositividade para SARS-CoV-2 se torna maior do que para Dengue no período pandêmico

Neste resultado demonstramos o índice de casos confirmados de Dengue e COVID-19 de dezembro de 2019 a abril de 2021 (Figura 15). Como observado

anteriormente em 2019 há predominantemente um aumento nas amostras positivas de dengue quando comparadas com as da COVID-19.

Portanto, ressalta-se o aumento no número de amostras positivas para anticorpos anti-SARS-CoV-2 a partir de dezembro de 2019 até abril de 2021, configurando uma parte do período de pandemia no país. A partir de meados de 2020 observa-se que os casos concomitantes entre dengue e COVID-19 começaram a aparecer. Picos de COVID-19 elevados e superiores aos de dengue também foram demonstrados a partir de junho de 2020, se prolongando até março de 2021. Esse conjunto de resultados confirmam que pode haver subestimativa do número de casos de COVID-19 na região.

Figura 15 - Sobreposição de casos de infecções no período de dezembro de 2019 a abril de 2021.



Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

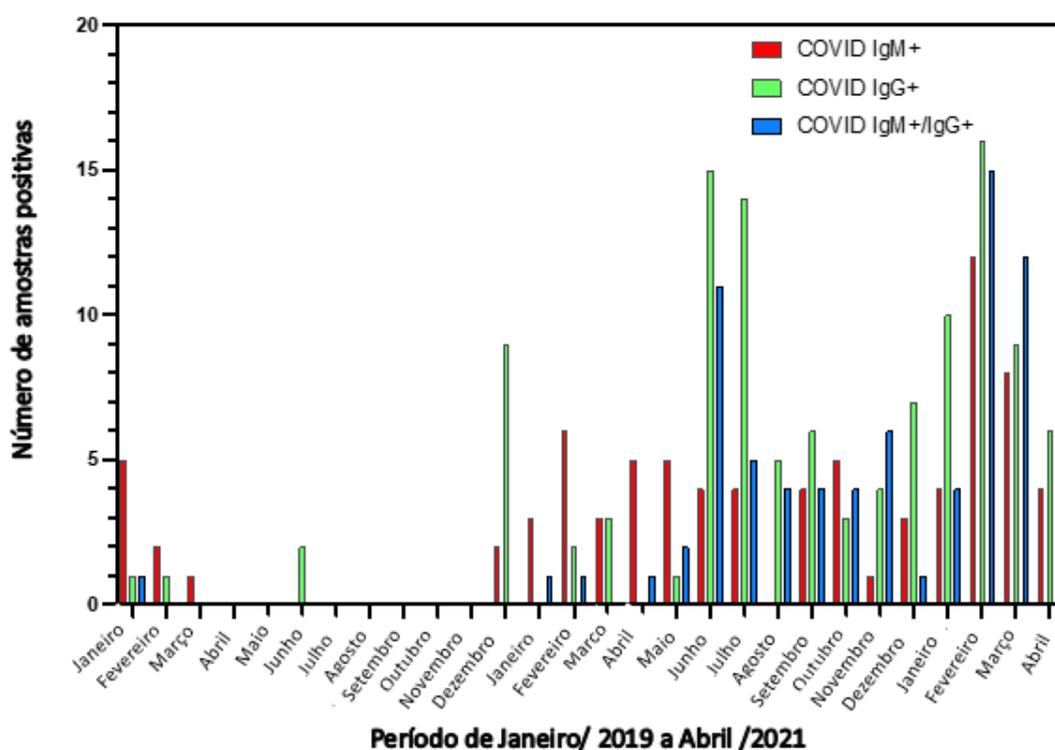
### 6.3 Soropositividade de IgM e/ou IgG para SARS-CoV-2 no período de janeiro de 2019 a abril de 2021

A partir da análise das amostras utilizando o teste rápido de IgM/IgG anti SARS-CoV-2 foi possível observar o perfil das classes de anticorpos encontrados nas amostras positivas para SARS-CoV-2 no período de janeiro de 2019 a abril de 2021 (Figura 16).

Pode-se notar que no período pré-pandêmico a presença dos três grupos analisados em questão (COVID IgM+, COVID IgG+ e COVID IgM+/IgG+) já ocorre, provavelmente por reatividade cruzada com outros COVs circulantes e que possuem alta similaridade em seus genomas. Em seguida, a incidência dos grupos COVID IgG+

e COVID IgM+/IgG+ elevada nas amostras analisadas no período de 2020 e 2021 enfatiza uma mudança no padrão de classes de anticorpos apresentados ao comparar o primeiro semestre de 2020 com o segundo semestre e início de 2021. A mudança de anticorpos de classe IgM para predominância de anticorpos IgG indica a progressão da resposta imune frente à infecção pelo vírus nos pacientes analisados ao longo do tempo.

**Figura 16** - Perfil das classes de anticorpos encontrados nas amostras positivas para SARS-CoV-2 no período de janeiro de 2019 a abril de 2021.



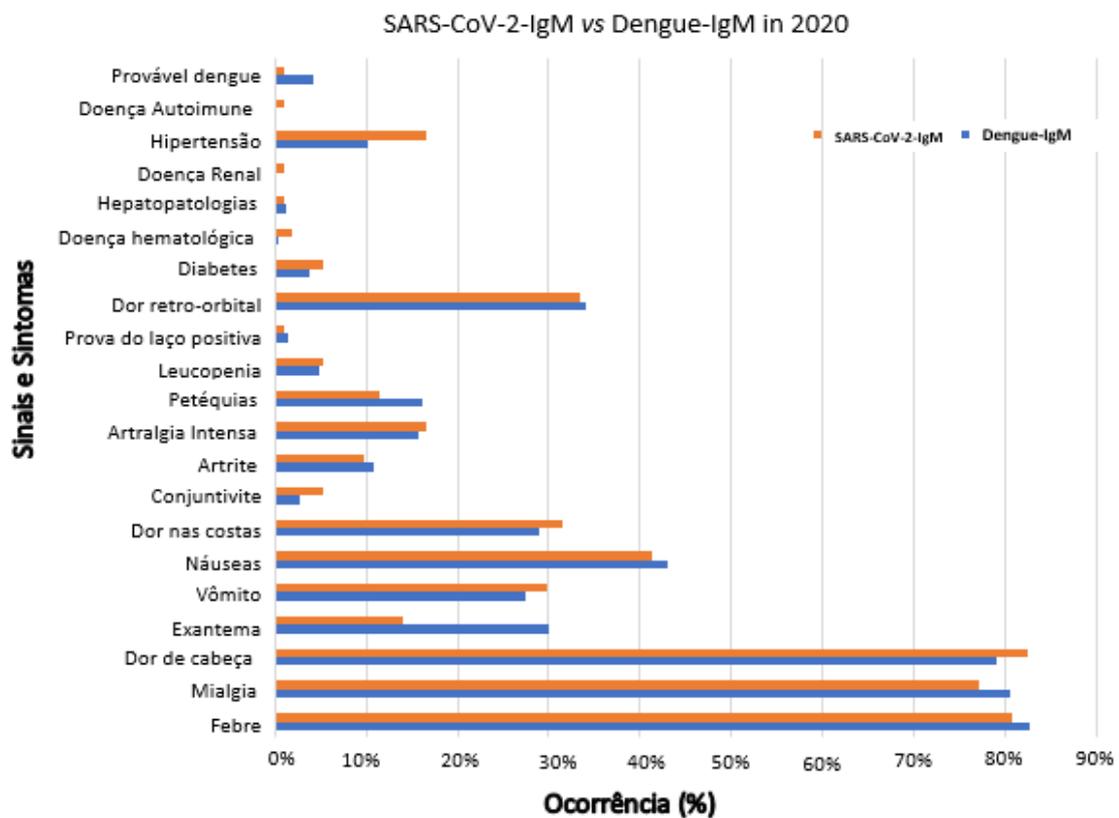
Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

#### 6.4 Sinais e sintomas para Dengue e COVID-19 durante o período de janeiro de 2019 a abril de 2021

A partir da análise das fichas dos pacientes que foram disponibilizadas para a realização do trabalho foi possível observar a correlação entre os grupos sorológicos analisados e a sintomatologia das infecções relatadas por estes pacientes nos anos de 2020 e 2021. Na fase inicial, caracterizada pela presença do anticorpo IgM, tanto SARS-CoV-2 quanto dengue apresentam uma semelhança em seus sintomas. Em 2020 alguns sintomas aparecem com bastante similaridade, tais como febre, mialgia, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dores nas costas, dor retro orbital, leucopenia, e artralgia intensa (Figura 17). Estes sintomas, juntamente com outras comorbidades apresentadas pelos pacientes, onde hipertensão e diabetes aparecem em destaque, podem ser um fator

de agravamento no quadro das infecções.

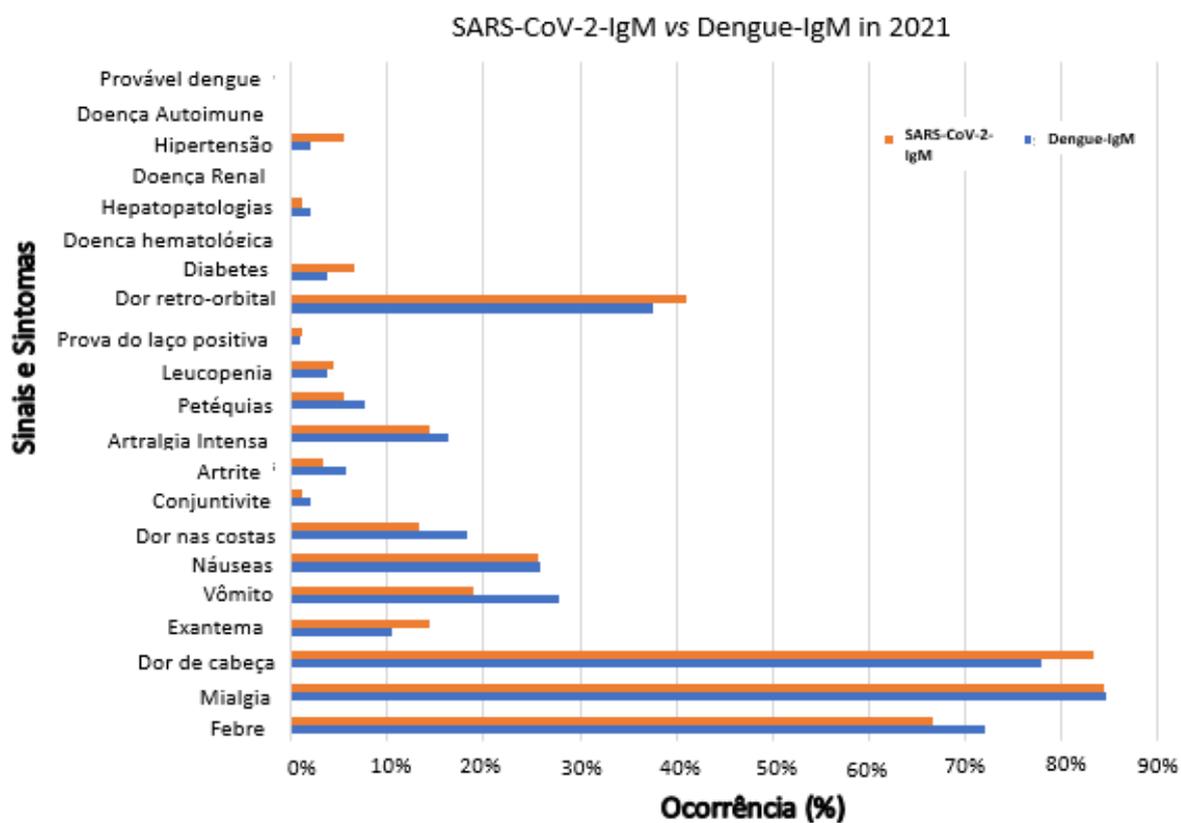
**Figura 17-** Correlação entre os grupos sorológicos analisados e a sintomatologia das infecções no ano de 2020.



Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

Em relação ao ano de 2021, como observado para o ano de 2020, segue-se um padrão entre a sintomatologia e os grupos sorológicos analisados. Mais uma vez, é notável a sobreposição dos sintomas apresentados entre as infecções na fase inicial das doenças em pacientes positivos para IgM anti-SARS-CoV-2. Em relação às comorbidades analisadas que podem agravar a progressão das doenças, pode-se observar que há uma diminuição de sua presença no ano de 2021 o que pode ser relativo ao menor número de amostras analisadas neste ano (Figura 18).

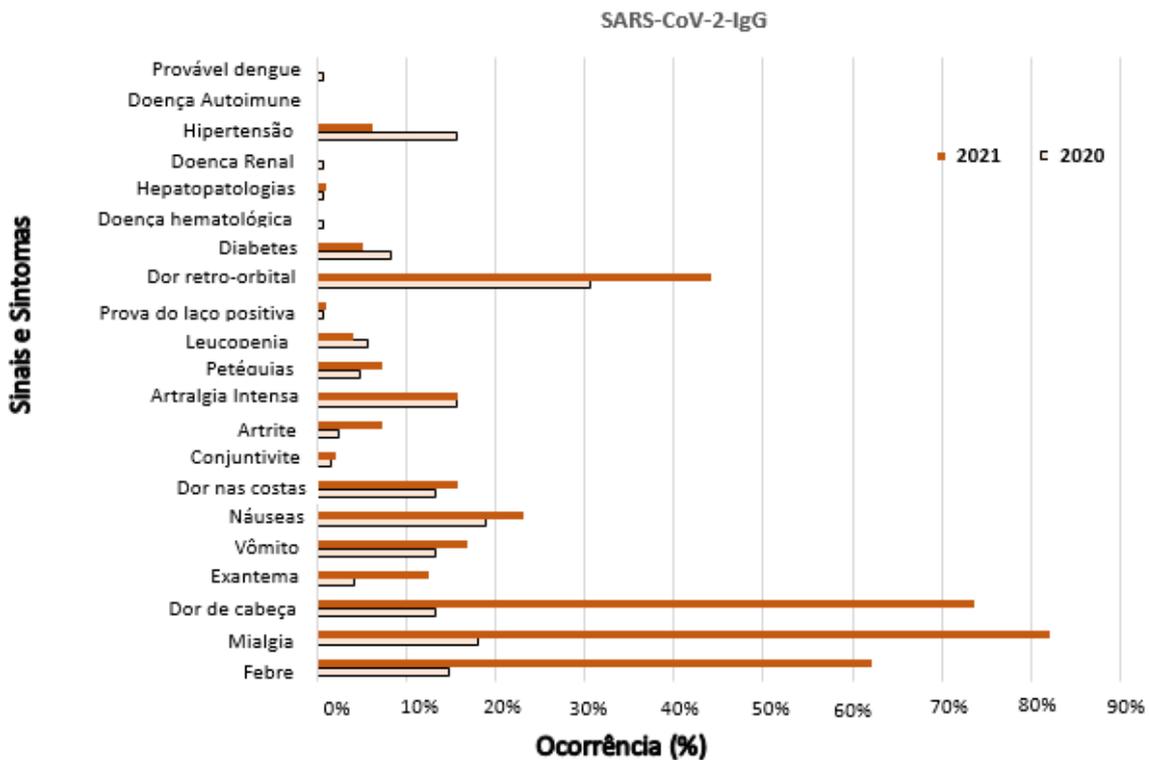
**Figura 18-** Correlação entre os grupos sorológicos analisados e a sintomatologia das infecções no ano de 2021.



Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

Também foi avaliado o grupo de pacientes que apresentaram anticorpos do isótipo IgG que aparece após 7 a 10 dias, em média, após o início da infecção. Foi possível identificar diferenças entre os sinais e sintomas para o grupo de pacientes soropositivos para SARS-CoV-2 durante os anos de 2020 e 2021. Observou-se um aumento dos principais sintomas, que incluem dor retro orbital, dor de cabeça, febre, mialgia e náusea em 2021, o que provavelmente se deve ao aumento do número de casos neste ano, correspondendo ao período mais crítico da pandemia e também ao surgimento de novas variantes do vírus em circulação que diferem na intensidade dos sintomas de acordo com a virulência da cepa (Figura 19).

**Figura 19**-Diferença entre a sintomatologia do grupo de pacientes IgG positivos para a SARS-CoV-2 entre 2020 e 2021.



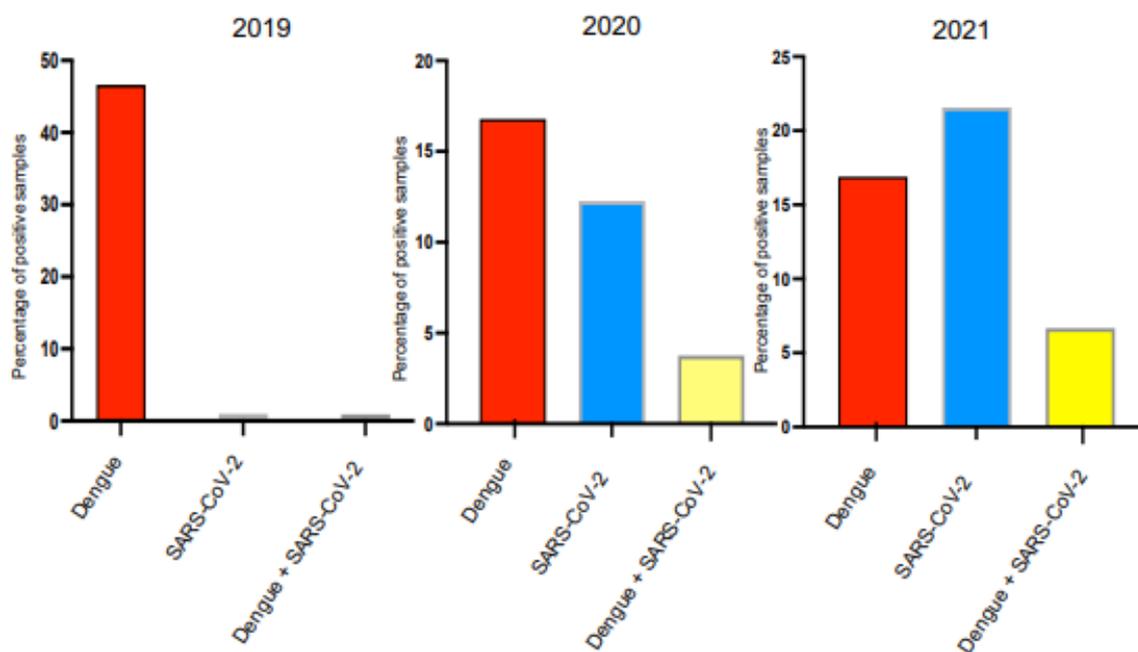
Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

### 6.5 Análises de coinfeção por Dengue e SARS-CoV-2 durante o período de dezembro de 2019 a abril de 2021

A incidência de infecção concomitante entre dengue e SARS-CoV-2 nas amostras de soro foi avaliada de janeiro de 2019 a abril de 2021. Em relação ao ano de 2019, houve uma predominância de casos de dengue e casos raros de soropositividade do coronavírus, representados apenas por SARS-CoV-2, ou por amostras de Dengue + SARS-CoV-2. Entretanto, nos meses seguintes, houve um aumento significativo na soropositividade para o SARS-CoV-2, com alta proporção no ano 2020, em paralelo com as taxas de soropositividade para o grupo de pacientes positivos para Dengue, alcançando um número de amostras soropositivas maior quando comparado com a soropositividade para a infecção por Dengue em 2021 (Figura 20).

Além disso, foi observada a existência de um aumento no número de amostras apresentando positividade simultânea para Dengue e SARS-CoV-2 nos anos de 2020 e 2021 (Tabela 3), ressaltando o ano de 2021 onde foi observado o pior cenário da infecção por SARS-CoV-2 na região do Triângulo Norte. Esses resultados corroboram para a possibilidade da ocorrência de uma subestimativa de casos de COVID-19 nos municípios analisados.

**Figura 20**-Incidência de casos concomitantes de COVID-19 e Dengue nas amostras entre os anos de 2019 e 2021



Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022.

**Tabela 3**- N total e a quantidade de amostras positivas para dengue e COVID-19 (IgM e/ou IgG) referentes aos três anos analisados

Anos analisados	N Total	Positividade Dengue + COVID-19
2019	1205	2
2020	1399	51
2021	365	41

Fonte: DADOS DA AUTORA, 2022

## 7. DISCUSSÃO

Nos últimos dois anos, ficou claro que, durante a pandemia causada pelo SARS-CoV-2, em áreas tropicais com alta prevalência de doenças arbovirais, particularmente a Dengue, se torna difícil diferenciar estas infecções virais devido à sobreposição de apresentações clínicas, principalmente em suas fases iniciais. Febre e sintomas inespecíficos na COVID-19 (dor de cabeça, dor retro orbital, dor nas costas, náuseas, entre outros) podem ser difíceis de serem distinguidos das demais doenças arbovirais, particularmente porque os sinais respiratórios podem estar ausentes ou se manifestarem posteriormente no curso da doença (WEE et al. 2020).

As apresentações clínicas heterogêneas entre os pacientes com COVID-19 chamaram a atenção mundial, especialmente aqueles com sintomas graves sem condições comorbitárias (ALEFISHAD et al. 2022). A intensidade das epidemias de Dengue relatadas durante a pandemia tem mostrado variações consideráveis, com alguns países apresentando níveis históricos de transmissão baixos, em contraste com outros que relatam surtos recordes. No Brasil foi observado um alto índice de casos de Dengue que provavelmente ocorreram por conta da diminuição das estratégias de enfrentamento ao mosquito vetor durante a pandemia (MASCARENHAS et al. 2020).

Portanto, é necessária uma avaliação profunda para abordar a questão do impacto das medidas de prevenção da COVID-19 sobre a transmissão do vírus da Dengue, integrando as estratégias de diagnóstico e tratamento de ambas as infecções (SEBASTIÃO et al. 2022; SHENG et al. 2022). De fato, na apresentação clínica, os indicadores clínicos, diagnósticos e epidemiológicos básicos consistentes podem ajudar a distinguir a COVID-19 ou Dengue uma da outra e outras doenças febris (Joubert et al. 2021). Gérardin et al. (2022) realizaram um trabalho a fim de desenvolver escores relacionados a características epidemiológicas e clínicas capazes de diferenciar as infecções.

Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo observar se a pandemia de infecção pelo SARS-CoV-2 havia sido subestimada desde seu início, analisando um painel de amostras de soro recebidas apenas para o sorodiagnóstico da Dengue, de pacientes que apresentavam sintomas não específicos. Um estudo de coorte retrospectivo foi projetado incluindo amostras tanto do período pré-pandêmico quanto do período pandêmico, antes do início da campanha de vacinação. Foi observado que, quando a ocorrência de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 começou nesta região, o número de amostras soropositivas para este coronavírus também aumentou

significativamente neste painel de amostras analisadas.

Embora o projeto, a execução e o relato de estudos sobre a precisão dos testes para COVID-19 ainda necessitem de melhorias consideráveis, existem relatórios importantes na literatura atualmente para avaliar a precisão diagnóstica dos testes de anticorpos. Para determinar se uma pessoa que se apresenta na comunidade ou nos cuidados primários ou secundários tem infecção pelo SARS-CoV-2, ou teve anteriormente, é notável a importância dos testes de anticorpos para uso nestas situações (DEEKS et al. 2020).

Além disso, destacamos a sensibilidade dos testes de anticorpos como importante fator, visto que é muito baixa na primeira semana de infecção desde o início dos sintomas para ter um papel primário para o diagnóstico da COVID-19, mas eles ainda podem ter um papel complementar a outros testes em indivíduos que se apresentam sintomas posteriormente, particularmente quando os testes de RT-PCR são negativos, ou não são feitos. É provável que os testes de anticorpos tenham um papel útil na detecção da infecção anterior pelo SARS-CoV-2 se usados 15 dias ou mais após o início dos sintomas, quando o indivíduo já possui anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, o que torna o resultado mais confiável quando comparado com IgM inicial. Entretanto, a duração do aumento de anticorpos é atualmente desconhecida, e foram relatados poucos dados além de 35 dias após o início dos sintomas (DEEKS et al. 2020).

No presente estudo, o imunoenensaio selecionado para detectar os isotipos IgM e IgG contra o SRA-CoV-2 foi o Panbio™ COVID-19 IgG/IgM *Rapid Test Device*, que foi encontrado com boa concordância, particularmente o isotipo IgG, quando comparado ao Architect™ SARS CoV-2 IgG *Assay* (BATRA et al. 2020).

É um ponto importante porque, não considerar o COVID-19 por causa de um resultado positivo de Dengue, pode causar sérias implicações não só para o paciente, mas também para a vigilância da saúde pública, destacando a exigência de usar testes sensíveis e acessíveis para o SARS-CoV-2, que precisam ser altamente precisos para preservar a saúde pública (YAN, et al. 2020). Joubert et al. (2021) relatou casos de erros de diagnóstico na Tailândia que acabaram acarretando em graves problemas de saúde para os pacientes com piora no quadro da infecção por SARS-CoV-2.

Como a avaliação das respostas de anticorpos ao SARS-CoV-2 é potencialmente confundida pela exposição aos flavivírus, é necessário determinar se os anticorpos contra a Dengue afetam a carga viral e a detecção de anticorpos anti proteína do nucleocapsídeo (N) de SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19. Lytton et al.

(2021) avaliaram os níveis de anticorpos anti-N-proteína, anticorpos anti- E-proteína da Dengue e a proteína-NS1 não-estrutural em amostras de soro de pacientes com COVID-19. Estes autores concluíram que RNA viral e anticorpos anti-nucleocapsidos foram detectados em pacientes COVID-19 de regiões endêmicas da Dengue, independentemente dos níveis de IgG da Dengue, não interferindo no diagnóstico (LYTTON et al. 2021).

Portanto, é necessário reconhecer a importância dos resultados sorológicos falsos positivos da Dengue em pacientes com COVID-19. Como foi dito, há relatos na literatura que mostram casos de falsos positivos para Dengue em pacientes com COVID-19, estes podem ocorrer por alguns fatores, como especificidade baixa do método (reatividade cruzada) ou pela contaminação de amostras e reagentes (LIU; RUSLING, 2021). Essa reatividade cruzada ocorre, principalmente com a utilização de testes rápidos de Dengue, por isso, foi utilizado o teste ELISA de captura IgM, aumentando a confiabilidade dos nossos resultados de Dengue.

Já em relação aos testes de COVID-19 realizados, os resultados foram obtidos com o imunoensaio Panbio™ COVID-19, que foi projetado com a nucleocapsídeo (N)-proteína, em vez da proteína S da SARS-CoV-2, minimizando, portanto, a ocorrência de reatividade cruzada entre os dois vírus.

É consenso na literatura que os testes de anticorpos apresentam suas limitações, como reatividade cruzada, incluindo possível reatividade cruzada entre o SARS-CoV-2 e os anticorpos contra a dengue, principalmente quando baseados em testes sorológicos rápidos (LIU; RUSLING, 2021, MASYENI et al. 2020).

Os testes de anticorpos anti-SARS-CoV podem ter reatividade cruzada com outros CoVs humanos. Em um dos resultados obtidos neste trabalho foi cogitada esta possibilidade quando anticorpos IgM e IgG apareceram em amostras do controle negativo, referente ao primeiro semestre de 2019, uma vez que não há nenhum dado na literatura que ateste a circulação do SARS-CoV-2 nesse período.

De fato, o conhecimento atual sobre respostas imunológicas humoral à infecção pelo SARS-CoV-2, juntamente com os benefícios e limitações dos ensaios sorológicos comerciais e laboratoriais disponíveis atualmente, foram descritos nos últimos dois anos (GALIPEAU et al. 2022)., destacando considerações serológicas importantes, tais como níveis de expressão de anticorpos, estabilidade e dinâmica de neutralização, bem como a reatividade cruzada e possível aumento da resposta imunológica por vírus corona sazonais. Além disso, a compreensão necessária dos benefícios e precauções dos testes

sorológicos padronizados em nível comunitário continua sendo de suma importância para a elaboração de protocolos de avaliação dos protocolos de vacinação, modelos epidemiológicos de imunidade e medidas de saúde pública para atualizar o conhecimento da dinâmica de transmissão (GALIPEAU et al. 2022).

Entretanto, é sempre necessário considerar uma forma rápida e econômica de distinguir entre Dengue e COVID-19 no contexto de co-epidemias, principalmente em regiões tropicais de baixa renda (OSUNA-RAMOS et al. 2022, OSEI et al. 2022), considerando que uma vigilância contínua da incidência tanto da dengue quanto da COVID-19 também precisará ser feita, pois poderia dar novos entendimentos sobre processos de transmissão e estratégias de intervenção (CHEN et al. 2022).

## **8. CONCLUSÃO**

Em conjunto, pode-se concluir que, considerando os resultados obtidos ao analisar um painel de 2.969 amostras de soro para Dengue, por um ELISA de Captura de IgM e COVID-19 por um dispositivo de teste rápido IgG/ IgM, além das amostras de soro terem obtido o diagnóstico presuntivo de Dengue, com a progressão da pandemia, os números de amostras positivas de SARS-CoV-2 estavam se tornando maiores do que os números de amostras positivas de Dengue, assim como as amostras que apresentaram positividade dupla para COVID-19 e Dengue.

Portanto, o número de pacientes com anticorpos anti-SARS-CoV-2 na região do Triângulo Norte, Minas Gerais, Brasil, tornou-se subestimado, aumentando a probabilidade de riscos para os pacientes e para a saúde pública, além dos problemas que podem ser causados pela simultaneidade entre as infecções.

## 9. REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F.M. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. **Arq. Asma. Alerg Imunol**, v.4 n.2, p.172-180, jun. 2020. Doi: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.2020002>.
- AGUIAR, M. et al. Mathematical models for dengue fever epidemiology: A 10-year systematic review. **Phys. Life Rev.**, v.40, p.65-92, mar. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2022.02.001>
- ALEFISHAT, E.; JELINEK, H.F.; MOUSA, M.; TAY, G.K.; ALSAFAR, H.S. Immune response to SARS-CoV-2 variants: A focus on severity, susceptibility, and preexisting immunity. **J. Infect. Public Health**, v.15, n. 2, p.277-288, fev. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.01.007>
- AMIN, M.A.; ISLAM, M.T.; KHAN, I.I.; KHAN, Z.H.; QADRI, F.; KHAN, A.I. COVID-19 and dengue infection in Bangladesh: A case of coinfection where hemoptysis as first presentation. **Clin. Case Rep**, v.10, n.1, p.52, jan. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.5252>
- BARTH, O.M. **Atlas of dengue viruses morphology and morphogenesis**. 2. ed. Rio de Janeiro. Imprinta Express. 2000. 126p.
- BATRA, R. et al. A comparative evaluation between the Abbott Panbio™ COVID-19 IgG/IgM rapid test device and Abbott Architect™ SARS CoV-2 IgG assay. **J. Clin. Virol.**, v.132, nov. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104645>
- BLANCO-MELO, D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. **Cell**, v. 181, n.5, p. 1036–1045, mai. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 16, n. 4, p. 279-293, out-dez, 2007. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000400006>
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: history of control in Brazil. **Epidemiol. Serviço. Saúde**, v.16, n.2, p.113-118, jun. 2007. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000200006>
- BRITO-DE SOUSA, J.P. et al. Serum soluble mediator waves and networks along healthy ageing. **Exp. Gerontol**, mar. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111771>
- CANCRO, M.P. et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. **Trends Immunol**, v.30, n.7, p.313-8, jul. 2009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.04.005>.
- CAROSELLA, L.M et al. COVIDENGUE Study Group1. Characteristics of Patients Co-infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Dengue Virus, Buenos Aires, Argentina, **Emerg. Infect. Dis**, v.27 n.2, p.348-351, fev. 2021. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid2702.203439>
- CARTWRIGHT, F.F.; BIDDISS, M. **Disease & history**. Tradução: Fernanda Oliveira. 1 ed. Europa-América: The history press, 1980. 120p.
- CASEIRO, M. M. et al. **Dengue**. 2019. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2399](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2399). Acesso em: 1 set. 2021.
- CUI, J.; LI, F.; SHI, ZL. Origem e evolução dos coronavírus patogênicos. **Nat. Rev. Microbiol**, v.17, p.181–192, jan. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.

- CHAMBERS, T.J. et al. Flavivirus Genome, Organization, Expression and Replication. **Annu. Ver. Microbiol**, v. 40, p. 649- 688, out. 1990. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.44.100190.003245>.
- CHEN, Y. et al. Measuring the effects of COVID-19-related disruption on dengue transmission in southeast Asia and Latin America: a statistical modelling study. **Lancet Infect. Dis.**, v. 22, n. 25, p.1473-3099, mar.2022. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00025-1).
- CLYDE, K.; KYLE, J; HARRIS, E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. **J. Virol**, v. 80, n. 23, p. 11418-11431, ago. 2006. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01257-06>.
- DEEKS, J.J. et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. **Cochrane Database Sys. Rev**, v.6, n.6, jun. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- DE SOUZA, W.M. et al. Características epidemiológicas e clínicas da epidemia de COVID-19 no Brasil. **Nat. Hum. Behav**, n. 4, n.8, p.856–865, jul. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>
- DE SOUZA, L.C.; SILVA, T.O.; PINHEIRO, A.R.;SANTOS, F.S. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão dos principais coronavírus do século. **Rev. Bras. Ciênc. Saúde**, v.4, n.1, p.1419-1439, jul. 2021. Doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-120>
- DEVNATH, P.; HOSSAIN, M.J.; EMRAN, T.B.; MITRA, S. Massive third wave of COVID-19 outbreak in Bangladesh: a co-epidemic of dengue might worsen the situation. **Future Virol.**, jan. 2022. Doi: <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0182>
- FERNANDO, S. et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. **Infect. Dis**, v.16, n.319, jul. 2016. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1656-2>.
- FERRAZ, A.R. As grandes pandemias da história. **Rev. Ciência Elem**, v.8, n.2, p.25, jul. 2020. Doi: <http://doi.org/10.24927/rce2020.025>
- FIGUEIREDO, L.T.M. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 39, n. 2, p. 203-10, mar-abr. 2006. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000200014>
- FLINT, S. J. et al. **Dissemination, Virulence, and Epidemiology. Principles of Virology Molecular Biology**, Pathogenesis and control of Animal. Viruses, 2 ed, 2004. p. 495-527.
- GALIPEAU, Y.; GREIG, M.; LIU, G.; DRIEDGER, M.; LANGLOIS, M.A. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. **Front. Immunol.**, v.11, n. 610688. 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610688>
- GE, X. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. **Nature**, n. 503, p. 535–538, out. 2013 Doi: <https://doi.org/10.1038/nature12711>.
- GÉRARDIN, P. et al. Differentiating COVID-19 and dengue from other febrile illnesses in co-epidemics: Development and internal validation of COVIDENGUE scores. **Travel Med. Infect. Dis.**, v.45, p.102-232, jan-fev. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102232>
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E.J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. **Cell Host Microbe**, v.27, n.6, p.992-1000, jun. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>

GUBLER, D.J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin. Microbiol Rev**, v. 11, n.3, p. 480-496, jul.1998. Doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.11.3.480>.

GUO C. et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front. Cell. Infect. Microbiol**, v.12, n.7, p.317, jul. 2017. Doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317>.

HARAPAN, H. et al. Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia. **Rev. Med. Virol.**, v.31, n.2, p. 21-61, mar. 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2161>

HOCHMAN, G.; BIRN, A.E. Pandemias e epidemias em perspectiva histórica: uma introdução. **Topoi**, v.22, n.48, set-dez, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1590/2237-101X02204801>

JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v.27, n. 372, mar. 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/v12040372>.

JOUBERT, A. et al. Distinguishing non severe cases of dengue from COVID-19 in the context of co-epidemics: A cohort study in a SARSCoV-2 testing center on Reunion island. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.15, n.4, p.79-88, abr. 2021. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008879>

LANCIOTTI, R.S. et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase polymerase chain reaction. **J. Clin. Microbiol**, v. 30, n. 3, p. 545-551, mar. 1992. Doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.30.3.545-551.1992>.

LEE, P.I. et al. Are children less susceptible to COVID-19? **J. Microbiol. Immunol. Infect**, v.53, n.3, p.371-2, jun. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>.

LI, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, v.426, n.6965, p.450-454, nov. 2003. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature02145>

LIU, G.; RUSLING, J.F. COVID-19 Antibody Tests and Their Limitations. **ACS Sens**, v.6, n.3, p. 593-612, fev. 2021. Doi: <https://dx.doi.org/10.1021/acssensors.0c02621>

LING, L. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection- A review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerg. Microbes & Infect.** V.9, n.1, p. 728-32, dez. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>

LIPPI G.; PLEBANI M.; HENRY B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease infections: a meta-analysis. **Clin. Chim. Acta**, n.506, p.145-148. jul. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>

LOBO, M.C.G. et al. Citocinas na dengue: Inovações do Sistema Imune. **Sci. Amazon**, v. 3, n.1, p.25-40, abr. 2014

LU, X. et al. SARS-CoV-2 infection in children. **N. Engl. J. Med**, v.382, n. 17, p.1663-1665, abr. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.

LYTTON, S.D. et al. Detection of Anti-Nucleocapsid Antibody in COVID-19 Patients in Bangladesh Is not Correlated with Previous Dengue Infection. **Pathogens.**, v.10, n.6, p.637, abr. 2021. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10060637>.

MALAVIGE, G.; OGG, G. Pathogenesis of severe dengue infection. **Ceylon Med. J**, v. 57, n. 3, p. 97-100, set. 2012. Doi: <https://doi.org/10.4038/cmj.v57i3.4701>.

MASCARENHAS, M.D.M.; BATISTA, F.M.A.; RODRIGUES, M.T.P.; BARBOSA, O.A.A.; BARROS, V. Ocorrência simultânea de COVID-19 e dengue: o que os dados revelam? **Cad. Saúde Pública**, v.36, n.6, jun. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00126520>.

MASYENI, S. et al. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Ásia: Experience from Indonesia. **Int. J. Infect. Dis.**, v.102, p.152-154, jan. 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.043>.

MENEZES, A.M.F.; ALMEIDA, K.T.; AMORIM, A.S.; LOPES, C.M.R. Perfil epidemiológico da dengue no Brasil entre os anos de 2010 à 2019. **Braz. J. Health Rev**, v. 4, n. 3, p. 13047-13058, jun. 2021. Doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-259>

MENDES, B.S. et al. COVID-19 e SARS. **Ulakes J. Med.**, v. 1, p.41-49. São Paulo. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 10. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2021/marco/23/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_10.pdf](https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2021/marco/23/boletim_epidemiologico_svs_10.pdf). Acesso em: 20 ago.2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes Aegypti (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 50, 2020. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/28/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_51.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/28/boletim_epidemiologico_svs_51.pdf). Acesso em: 20 ago. 2021.

NATIONAL MICROBIOLOGY DATA CENTER. **Covid-19**. 2021. Disponível em: [http://nmdc.cn/coronavirus\\_](http://nmdc.cn/coronavirus_) Acesso em: 15 ago.2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition**. World Health Organization. 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>. Acesso em: 15 ago. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Folha informativa COVID-19- Escritório da OPAS e da OMS no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 10 ago. 2021.

OSEI, S.A.; BINEY, R.P.; ANNING, A.S.; NORTEY, L.N.; GHARTEY-KWANSAH, G. Low incidence of COVID-19 case severity and mortality in Africa; Could malaria co-infection provide the missing. **BMC Infect. Dis.** v. 22, n. 1, p.78, jan. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07064-4>

OSUNA-RAMOS, J.F. et al. The Usefulness of Peripheral Blood Cell Counts to Distinguish COVID-19 from Dengue during Acute Infection. **Trop. Med. Infect. Dis.**, v.7, n.2, p.20, jan. 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7020020>

PÉREZ-GAXIOLA G. et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with SARS-CoV-2 infection: a case series in Sinaloa. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex**, n. 78, n. 1, p.18-23, jul. 2020. Doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20146332>

PINHO, A.C.O. **Diagnosis and molecular characterization of dengue vírus circulating in the city of Salvador, Bahia, Brazil**, 2013, 75 p. Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

- PONTES, G. **Quais exames são usados para diagnóstico da COVID-19?**. 2021. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1785-quais-exames-sao-usados-para-o-diagnostico-da-covid-19>. Acesso em: 21 ago. 2021.
- PORTAL COVID-19 BRASIL. **Covid-19 Brasil**. 2021. Disponível em: <https://ciis.fmrp.usp.br/covid19/>. Acesso em: 25 ago.2021.
- PREFEITURA DE ARAGUARI. Vacinação contra a COVID-19. Disponível em: <https://araguari.mg.gov.br/noticias/vacinacao-contra-covid-19-site-em-funcionamento>. 2020. Acesso em: 7 jul. 2022.
- PREFEITURA DE ARAPORÃ. **COVID-19**. Disponível em: <https://www.arapora.mg.gov.br/noticias/categoria/covid-19>. 2021. Acesso em: 7. jul.2022.
- PREFEITURA DE COROMANDEL. **Plano de vacinação contra a COVID-19**. Disponível em: <http://coromandel.mg.gov.br/novo/wp-content/uploads/2021/02/Plano-Municipal-de-Vacinacao-contra-a-Covid.pdf>. 2021. Acesso em:7 jul 2022.
- PREFEITURA DE MONTE CARMELO. **COVID-19**. Disponível em: <https://www.montecarmelo.mg.gov.br/covid-19.2021>. Acesso em: 7 jul 2022.
- PREFEITURA DE UBERLÂNDIA. Boletim informativo municipal. 2021. Disponível em: <https://www.uberlandia.mg.gov.br/coronavirus/boletim-municipal-informe-epidemiologico/>. Acesso em: 26 ago.2021.
- PREFEITURA DE UBERLÂNDIA. Vacinação. Disponível em: <https://www.uberlandia.mg.gov.br/prefeitura/secretarias/saude/vacinacao/>. 2021. Acesso em: 7 jul 2022.
- REINERT, J.F.;HARBACH, R.E.; KITCHING, I.J. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. **Zool. J. of the Linn. Soc**, v. 142, n.3, p.289-368, nov. 2004. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1096-3642.2004.00144.x>.
- RICO-HESSE, R. Dengue Virus Virulence and Transmission Determinants. **Curr. Top. Microbiol. Immunol**, v. 338, p. 45–55, ago. 2010. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9_4).
- RIGAU-PÉREZ, J.G. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Lancet**, v.998, n. 352, p.971-977, jul. 2008. Doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.11.3.480>.
- SEBASTIÃO, C.S. et al. Coinfection between SARS-CoV-2 and vector-borne diseases in Luanda, Angola. **J. Med. Virol**, v.94, n.1, p.366-371, jan. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27354>
- SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. **Boletim epidemiológico de monitoramento de casos de Dengue**. 2022. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/component/search/?all=%22Boletim+Epidemiol%C3%B3gico+de+Monitoramento+dos+casos+de+Dengue%2C+Chikungunya+e+Zika+da+SES-MG%22&area=all>. Acesso em: 12 de Agosto de 2021.
- SURENDRAN, S.N. et al. Reduced dengue incidence during the COVID-19 movement restrictions in Sri Lanka from March 2020 to April 2021. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p.388, fev. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12726-8>

SCHMULSON M.; DÁVALOS M.F.; BERUMEN J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. **Rev. Gastroenterol. Mex**, v.85, n.3, p.282-287, set. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.04.001>.

SHENG, Z.Y. et al. COVID-19 prevention measures reduce dengue spread in Yunnan Province, China, but do not reduce established outbreak. **Emerg. Microbes Infect**, v.11, n. 1, p. 240-249, dez. 2022. Doi:<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2022438>

STIASNY, K; HEINZ, F.X. Flavivirus membrane fusion. **J. Gen. Virol**, v. 87, n.10, p. 2755-2766, out. 2006. Doi: <https://doi.org/10.1099 / vir.0.82210-0>.

TAUIL, P. L. Urbanization and dengue ecology. **Cad. Saúde Pública**, v. 17, p. 99-102, ago. 2001.

VASILAKIS, N.; WEAVER, S.C. The History and Evolution of Human Dengue Emergence. **Adv. Virus. Res**, v. 72. p. 1-76, 2008. doi: [https://doi.org/10.1016 / S0065-3527 \(08\) 00401-6](https://doi.org/10.1016 / S0065-3527 (08) 00401-6).

VELASCO, M.S.; CHILET, C.C.; RODRIGUEZ, R.P.; URBINA, A.G.; BERROSPI, F.I. Coinfección entre dengue y COVID-19: necesidad de abordaje en zonas endémicas. **Rev. Fac. Cienc. Méd. de Córdoba**, v. 77, n.1, p. 52-54. 2020. Doi: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n1.28031>.

WEE, L.E. et al. Experience of a Tertiary Hospital in Singapore with Management of a Dual Outbreak of COVID-19 and Dengue. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.103, n.5, p.2005–2011, nov. 2020. Doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0703>

WU Z.;MCGOOGAN J.M. Características e lições importantes do surto da doença por coronavírus em 2019 (COVID-19) na China: resumo de um relatório de casos do Centro Chinês para controle e prevenção de doenças. **JAMA J. Am. Med. Assoc**, v.323, n.13, p.1239-1242, fev. 2020 Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

WU, D.; LU, J.; LIU, Q.; MA, X.; HE, W. To alert co-infection of SARS-COV-2 and dengue vírus in developing countries in the dengue-endemic area. **Infect. Control Hosp. Epidemiol**, v.41, n.5, p.579-584, fev.2020. Doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.18>

WHITEHEAD, S. S. et al. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nat. Rev**, v. 5, n.7, jul. 2007. Doi: <https://doi.org/ 10.1038/nrmicro1690>.

WRAPP, D. et al. Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. **Science**, v. 367, v.6483, p.1260-1263, mar. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1126 / science.abb2507>.

YAN, G. et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. **Lancet Infect. Dis**, v.20, n.5, p.536, mar. 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30158-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30158-4)

YU, Y. et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. **Crit Care**, v. 24, n. 219, p. 1-10, mai. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02939-x>.

YUANJI, T.; SERDAN, T.; MAIS, L.N.; TANG, S.; GORJÃO, R.; HIRABARA, S.M. Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution, **Emergen. Microbes & Infect**, v.9, n.1, p.1453-1456, dez. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785337>

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p.270-273, fev. 2020. Doi: [tps://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. **NEJM**, v. 382, n.8, p. 727-733, jan. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056 / NEJMoa2001017>