



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LAURA CAMPOS MODESTO

MARIA FERNANDA INOCENTE MESSIAS PINHEIRO

**ANÁLISE DE REAÇÕES CRUZADAS EM TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGICOS PARA
DENGUE DE PACIENTES ADMITIDOS COM INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM
HOSPITAIS DO DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA

2023

LAURA CAMPOS MODESTO

MARIA FERNANDA INOCENTE MESSIAS PINHEIRO

**ANÁLISE DE REAÇÕES CRUZADAS EM TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGICOS PARA
DENGUE DE PACIENTES ADMITIDOS COM INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM
HOSPITAIS DO DISTRITO FEDERAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Fabíola Fernandes dos Santos Castro

BRASÍLIA

2023

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a todos os professores, os quais foram fundamentais e deram sentido na nossa jornada durante a Medicina.

AGRADECIMENTOS

Deixamos nossos agradecimentos a nossos pais Christiane Inocente Messias Pinheiro; Geovani de Assis Pinheiro; Jenner Arruda Modesto dos Santos; Viviane de Araújo Campos; pelo tanto que fizeram e continuam fazendo por nós; aos nossos irmãos João Pedro Inocente Messias Pinheiro; Júlia Campos Modesto; Pedro Henrique Inocente Messias Pinheiro; aos nossos avós Alba Lucínia Fidalgo Arruda Modesto; Dora Lucia de Araújo Campos; João Ferreira Messias; Mércia Inocente Messias; Vitorino Modesto dos Santos; que nos inspiram diariamente; a nossa colega Fernanda Massue por nos ajudar a realizar o trabalho; e a nossa orientadora Fabíola Fernandes dos Santos Castro, que teve tanta resiliência e nos deu muito suporte na produção deste trabalho.

“A ciência progride quando as observações nos forçam a mudar as nossas ideias preconcebidas.”

Vera Rubin

RESUMO

O novo coronavírus, também conhecido como SARS-CoV-2, é um vírus pertencente à família coronaviridae. Seu primeiro caso ocorreu em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China. Inicialmente foi diagnosticada como uma pneumonia de etiologia desconhecida e apenas no início de 2020 foi descoberto que se tratava de um novo coronavírus que causava uma síndrome respiratória aguda grave. Em Cingapura, no mesmo ano, foram relatados 2 casos de pacientes diagnosticados com a COVID-19 com possível reação cruzada com o vírus da dengue. Em ambos, houve a constatação de se tratar de um falso-positivo, sugerindo então uma reação cruzada entre o teste sorológico de dengue e da COVID. Tais reações não são incomuns, principalmente quando se trata da dengue. A arbovirose, quando analisada com o Zika vírus por exemplo, possui uma similaridade em suas proteínas e ácidos nucleicos, principalmente na proteína do envelope viral (E), esta que estimula a produção de anticorpos. Tal fator influencia o aparecimento de testes falso-positivos e/ou reações cruzadas entre as doenças. Diante do exposto e devido a possibilidade de reação cruzada entre a dengue e o novo coronavírus, ou uma possível coinfeção entre eles, foi proposta no Brasil a realização de testes imunológicos e rápidos para dengue em pacientes diagnosticados com o SARS-CoV-2. O trabalho tem como objetivo analisar prontuários de pacientes diagnosticados com covid, que foram admitidos na UTI em 2020 e 2021, e que tiveram teste rápido e/ou algum dos testes sorológicos reagentes para dengue, com a finalidade de estabelecer uma possível reação cruzadas entre ambas as patologias. Trata-se de um estudo com análise qualitativa, descritiva, retrospectiva e documental, de pacientes de qualquer idade, sexo, comorbidades e exames laboratoriais, que foram admitidos na UTI com COVID-19. Não houve contato com os indivíduos durante as coletas e somente seus prontuários eletrônicos foram avaliados. Os dados foram analisados quanto a realização do NS1 e teste sorológico para dengue e, em seguida, foi feita uma análise comparando os resultados obtidos. Foram analisados 600 prontuários, entre os anos de 2020 e 2021. Destes, apenas 55 (7,85%) apresentaram testes sorológicos ou imunocromatográficos para dengue. Além disso, entre os selecionados, no ano de 2020 houve a predominância do sexo masculino, enquanto em 2021 o sexo feminino foi mais numeroso. Adicionado a isto, em relação às comorbidades, em 2020 e 2021, a HAS foi a mais presente dentre as analisadas. Com relação aos testes para dengue, nos indivíduos que realizaram pelo menos 1 deles, a grande maioria apresentou reatividade para IgG e IgM. A coinfeção entre dengue e covid-19 pode ser observada principalmente em países endêmicos para a arbovirose. Diante disso, é importante que haja a realização de testes diagnósticos para ambas, principalmente em períodos de sazonalidade das patologias, a fim de descartar ou diagnosticar precocemente as duas doenças e, para que não haja complicações tardias.

Palavras-chave: coinfeção; COVID-19; dengue.

**LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E
ABREVIações**

Tabela 01- Dados Pacientes 2020	23
Tabela 02- Dados Pacientes janeiro a abril, 2021	28
Gráfico 01- Sexo dos Pacientes - 2020	29
Gráfico 02- Sexo dos Pacientes - 2021	29
Gráfico 03- Comorbidades, 2020	30
Gráfico 04- Comorbidades, 2021	31
Gráfico 05- Realização do Teste Rápido (NS1) - 2020	32
Gráfico 06- Não realizaram Sorologia para Dengue - 2020	32
Gráfico 07- Sorologia para Dengue - 2020	33
Gráfico 08- Realização do Teste Rápido (NS1) - 2021	34
Gráfico 09- Não realizaram Sorologia para Dengue - 2021	34
Gráfico 10- Sorologia para Dengue - 2021	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANSI	Ansiedade
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRONQ	Bronquite
CORON	Coronariopatia
DIS	Dislipidemia
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
ENDO	Endometriose
FIBRO	Fibromialgia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIPO	Hipotireoidismo
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IC	Insuficiência Cardíaca
IRC	Insuficiência Renal Crônica
OBES	Obesidade
OST	Osteoporose
PARK	Parkinson
PFB	Pênfigo Benigno Familiar
SMAR	Síndrome de Marfan

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
	OBJETIVOS	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1	COVID-19	12
2.2	DENGUE	14
2.3	COVID-19 X DENGUE	18
2.4	TESTE IMUNOCROMATOGRÁFICO (TESTE RÁPIDO)	18
2.5	RT-PCR	20
3	MÉTODOS	21
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	38
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 constitui-se como uma doença respiratória aguda, ocasionada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, pertencente à família *Coronaviridae*. Em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China, foram descobertos os primeiros casos da doença, sendo diagnosticados como uma pneumonia de etiologia desconhecida. Posteriormente, em janeiro de 2020, foi confirmada que se tratava de uma infecção respiratória aguda grave (Wu *et al.*, 2020) (Yan *et al.*, 2020).

Em 2020, foram descritos dois relatos de casos em Cingapura, de pacientes com resultados falso-positivos de testes rápidos sorológicos para a dengue, que, posteriormente, tais pacientes foram confirmados como portadores da COVID-19 (Yan *et al.*, 2020).

O primeiro caso consiste em paciente masculino, de 57 anos, sem histórico médico relevante, com queixa de 3 dias de febre e tosse. Ele apresentava trombocitopenia (contagem de plaquetas $140 \times 10^9 / \text{mL}$) e uma radiografia de tórax normal. Recebeu alta após um teste rápido negativo para dengue (NS1, IgM e IgG), retornando, posteriormente a uma clínica de saúde pública com febre persistente, piora da trombocitopenia ($89 \times 10^9 / \text{mL}$) e linfopenia ($0,43 \times 10^9 / \text{mL}$), onde foi realizado outro teste rápido para dengue, o qual foi positivo para IgM e IgG e negativo para NS1. O paciente foi encaminhado ao hospital com piora da tosse e dispneia, com o diagnóstico de dengue. Logo após, foi solicitado teste de SARS-CoV-2 por RT-PCR de um swab nasofaríngeo, que retornou positivo. A amostra soropositiva original e amostras adicionais de urina e sangue apresentaram resultado negativo para o vírus dengue, chikungunya e zika por RT-PCR, assim como outro teste rápido repetido para dengue (Yan *et al.*, 2020).

O segundo caso consiste em paciente feminino, de 57 anos, sem histórico médico relevante, com febre, mialgia, tosse leve de 4 dias e 2 dias de diarreia. Foi constatado trombocitopenia ($92 \times 10^9 / \text{mL}$) e realizado teste rápido para dengue, o qual positivou para IgM. Recebeu alta com acompanhamento ambulatorial por dengue. Retornou 2 dias depois, com febre persistente, piora da trombocitopenia ($65 \times 10^9 / \text{mL}$), linfopenia ($0,94 \times 10^9 / \text{mL}$) e função hepática alterada. Foi admitida na unidade de internação com diagnóstico de dengue, sendo realizada raio x de tórax, sem alterações. A paciente permaneceu febril, apesar da

normalização das contagens sanguíneas, e desenvolveu dispneia 3 dias após a admissão. Verificou-se ser positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR a partir de um swab nasofaríngeo. Um teste repetido de dengue foi negativo e uma amostra de sangue anterior também testou negativo para dengue por RT-PCR (Yan *et al.*, 2020).

Em ambos casos, a soroconversão para dengue foram considerados falso-positivos, sugerindo uma reação cruzada dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 em relação ao teste imunocromatográfico IgM e IgG de dengue. Assim, os resultados falsos-positivos contribuíram para o diagnóstico de Covid-19 ser desconsiderado no início da apresentação dos sintomas, sendo corretamente realizado, apenas, quando houve gravidade do estado geral dos pacientes relatados, causando sérias implicações, não apenas para os pacientes, que evoluíram para a síndrome respiratória aguda grave, mas também para a saúde pública, uma vez que sem as orientações adequadas, os pacientes se mantiveram sem isolamento social, sendo potencial fonte de transmissão do vírus.

Reações cruzadas em testes de imunoensaio de fluxo lateral para dengue não são incomuns. Outros flavivírus, como zika vírus, têm suas proteínas e ácidos nucleicos homólogos ao vírus da Dengue, principalmente a proteína do envelope viral (E), que possui epítopos antigênicos que promovem a resposta imune humoral, com a produção de IgM e IgG pelo organismo, que, devido a suas semelhanças, gera problemas adicionais com reatividade cruzada e resultados de testes falsos positivos (Bosch *et al.*, 2019).

Devido a possibilidade de reações cruzadas de anticorpos contra SARS-CoV-2 em testes rápidos para dengue, como sugerido nos relatos de casos em Cingapura, a existência documentada de reações cruzadas desses testes com outros vírus e a presença concomitante dos dois surtos - Dengue vírus e SARS-CoV-2 no Brasil, propõe-se a realização de avaliação das referidas reações em teste imunocromatográficos e sorológicos para IgM, IgG e NS1 de Dengue em pacientes diagnosticados com Covid-19.

Diante do explanado anteriormente, este trabalho buscou verificar, via análise de prontuários médicos de pacientes diagnosticados com COVID-19, que tenham testado positivo para dengue em testes rápidos IgM/IgG e NS1 durante a fase de viremia do

SARS-CoV-2, a possível relação de reatividade cruzada para teste rápidos e provas sorológicas para dengue em pacientes com Covid-19.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 COVID-19

O novo Coronavírus foi identificado pela primeira vez no final de 2019, em pacientes diagnosticados com pneumonia por etiologia desconhecida em Wuhan, província de Hubei, na China. Em janeiro de 2020, descobriu-se que a doença se tratava de uma síndrome aguda grave, causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA, altamente patogênico e pertencente à família *Coronaviridae* (Yan *et al.*, 2020).

A transmissão viral ocorre não só por meio de secreções respiratórias, via tosse e espirros, como também por meio de aerossóis, caso se tenha uma exposição prolongada a eles em locais fechados ou em superfícies contaminadas. Assim, após o contato com gotículas respiratórias ou aerossóis, o vírus fica incubado por um período médio de 5 a 14 dias, e após a incubação, ele pode se manifestar de forma leve, grave ou crítica (De Meneses, 2020).

Acredita-se que, semelhante a outros coronavírus, o SARS-CoV-2 infecte a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células epiteliais pulmonares. Diante disso, ocorre a replicação viral exacerbada e a liberação de agentes pró inflamatórios, estimulando desta forma a liberação de uma cascata de citocinas; o aumento da vasodilatação e da permeabilidade capilar, além de causar hipoxemia, esta que por sua vez gera falência múltipla dos órgãos (Machhi *et al.*, 2020).

Dessa forma, a variar do grau de acometimento do paciente pelo vírus, o indivíduo pode apresentar desde sintomas gripais, não sendo necessária hospitalização ou utilização de oxigenoterapia, assim como na forma leve, como também pode apresentar manifestações clínicas leves seguidas por uma piora do quadro respiratório por volta do 10º dia do início dos sintomas, assim como na forma grave. Já na forma crítica, o paciente evolui com uma

falência respiratória, em que pode ocorrer choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos, fase em que necessita-se de ventilação mecânica (De Meneses, 2020).

Assim, pode-se observar que a COVID-19 possui uma grande variedade de características clínicas, desde uma condição assintomática até uma síndrome de angústia respiratória aguda, sendo portanto difícil de diferenciá-la de outras infecções respiratórias. Dentre os sinais e sintomas mais comuns tem-se febre, tosse e fadiga, estas podendo ser acompanhadas de outros quadros menos comuns como escarro, dor de cabeça, hemoptise, diarreia, dor de garganta e dispneia (Junejo *et al.*, 2020). Em suma, a fim de conter a transmissibilidade e retardar a infecção pelo novo coronavírus, em março de 2020 a OMS declarou pandemia, orientando o processo de isolamento social e lockdown, além de medidas rígidas de higiene (Machhi *et al.*, 2020).

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi registrado no final de fevereiro de 2020, na região de São Paulo, passando a ter transmissão comunitária em todo o país no mês de março. Apesar da implementação de medidas não farmacológicas, como o isolamento social voluntário, o distanciamento social e a quarentena, numa tentativa de contenção da transmissão do vírus no país, o número de casos cresceu de forma exponencial, principalmente em número de óbitos (Croda *et al.*, 2020).

Simultaneamente, segundo Rodriguez-Morales, na mesma época de surto do COVID, o país enfrentava um surto de dengue, doença tropical endêmica, cujo número de casos costuma aumentar no início do ano devido à estação das chuvas e às altas temperaturas de março a abril (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020).

Relatos de casos de infecção simultânea por covid e dengue foram descritos ainda em 2020, com possíveis casos também no Brasil. Ao analisar o contexto brasileiro, com a introdução do novo coronavírus, houve aumento da incidência do número de pacientes com o SARS-CoV-2 e a dengue, uma vez que, no mesmo período, o país estava enfrentando uma epidemia da doença. Tal coincidência temporal implica na ocorrência dos dois surtos ao mesmo tempo, causando danos à população e sobrecarga no sistema de saúde. Acredita-se que os pacientes primeiramente se infectam com o SARS-CoV-2, apresentando sintomas

leves para a doença. Posteriormente em 7 dias, durante a infecção pelo novo coronavírus, ocorre a infecção pelo vírus da dengue. Apesar da coinfeção, os pacientes não apresentam doença respiratória grave ou casos complicados pela dengue (Bicudo, 2020).

Tanto a Dengue, quanto a Covid-19 apresentam características clínicas semelhantes, sendo difícil a distinção entre elas, o que dificulta o diagnóstico correto pelos profissionais de saúde. Logo, a confirmação diagnóstica de ambas enfermidades é realizada laboratorialmente, por meio de testes rápidos de pesquisa de imunoglobulinas e proteínas não estruturais, para Dengue, e teste de detecção viral por RT PCR na Covid-19 (Lorenz *et al.*, 2020).

A confirmação precoce do diagnóstico da Covid-19 é de extrema importância para se evitar a transmissão do SARS-CoV-2 e fornecer cuidados de suporte para o paciente em tempo hábil. A presença de falsos positivos nas provas sorológicas de dengue em pacientes portadores de Covid-19, implica, diretamente, no diagnóstico equivocado de dengue, no atraso diagnóstico da infecção por Covid-19 e na maior disseminação do vírus, uma vez que, a Dengue não possui transmissão por via respiratória e a maior parte dos casos de Dengue não apresentam sinais de alarme, com seu controle feito ambulatorialmente (Saavedra-Velasco *et al.*, 2020).

2.2 DENGUE

Dengue é uma doença febril aguda, endêmica de regiões tropicais e subtropicais, transmitida pela picada da fêmea de duas espécies de mosquitos - *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. É causada por um arbovírus pertencente à família Flaviviridae, gênero flavivirus, e possui quatro sorotipos - DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (Dias *et al.*, 2010).

O vírus da Dengue é um vírus esférico envelopado, composto por uma fita simples de RNA sentido positivo, que é responsável pela produção e o processamento de três proteínas estruturais, que junto ao genoma, atuam na formação da partícula viral - proteína do Capsídeo (C), da membrana (M), e do Envelope (E); e sete proteínas não estruturais (NS),

responsáveis pela atividade reguladora da replicação viral, virulência e patogenicidade - NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5 (Silva *et al.*, 2017).

Após inoculado no hospedeiro via picada do mosquito, o vírus faz sua primeira replicação em células musculares estriadas, lisas e em fibroblastos, para então, infectar macrófagos, célula pelo qual possui tropismo. Penetram na célula por endocitose mediada por receptor, e, uma vez liberado no citoplasma, o RNA viral do nucleocapsídeo é traduzido nas proteínas estruturais e não estruturais, dando origem a novos vírus. (Sousa *et al.*, 2015).

A proteína E, responsável pela fusão do envelope viral com a membrana celular das células do hospedeiro, possui em sua estrutura três domínios distintos - DI, DII e DIII. Os domínios I e II são responsáveis pelas mudanças conformacionais que dirigem o processo de fusão do envelope viral com a membrana celular. Já o domínio III é responsável por mediar interações entre o vírus e a célula hospedeira, além disso, seus epítomos definem a produção de anticorpos específicos para o tipo viral, tornando-os os principais determinantes antigênicos (Rodrigues, 2010).

As proteínas não estruturais participam da montagem, replicação e infecciosidade do vírus. NS2A, NS2B, NS3 e NS5 estão envolvidas na replicação do RNA genômico. Já a proteína NS1 está envolvida diretamente no processo de patogenicidade da dengue, induzindo uma forte resposta humoral, além de levar a disfunção endotelial por meio de reação cruzada entre os anticorpos Anti-NS1 com as proteínas das próprias células endoteliais do hospedeiro. Além disso, os anticorpos Anti-NS1 podem agir como neutralizadores da via dependente do complemento, protegendo os vírus da dengue no plasma (Sousa *et al.*, 2015).

A resposta imune contra a infecção pelo vírus da dengue é dividida em resposta humoral primária e secundária. A resposta primária é semelhante em todos os indivíduos que não tiveram contato prévio com o vírus, é soro-específica, e aumenta de forma lenta. A resposta secundária ocorre em indivíduos com infecção por DENV que tiveram contato prévio com outro sorotipo, ou com outros flavivírus, elevando rapidamente os títulos de anticorpos. (Rodrigues, 2010).

Os anticorpos produzidos contra a proteína E viral agem em seus epítomos, obstruindo o sítio de ligação viral ao receptor de membrana celular, neutralizando as partículas virais. Já os anticorpos produzidos contra a proteína NS1 atuam como mediadores de fenômenos de citotoxicidade por linfócitos, destruindo as células já infectadas pelo vírus. A resposta imune celular induzida por linfócitos T produz interferon-gama, interleucina 2, fator estimulador de macrófagos e granulócitos, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 8, histamina, anafilotoxinas e leucotrienos, contribuindo para a caracterização dos sintomas gerais - como febre, mal estar e mialgia (Figueiredo, 1999).

A ativação de linfócitos B costuma ser vigorosa, os anticorpos IgM específicos são detectáveis a partir do quarto dia após o início dos sintomas, atingindo níveis elevados no sétimo dia e declinando lentamente, passando a não ser detectável após alguns meses. As imunoglobulinas G específicas são observadas em níveis baixos a partir do quarto dia após o início dos sintomas, elevam-se atingindo níveis altos em duas semanas, e mantêm-se detectáveis em níveis baixos por vários anos, conferindo imunidade por toda a vida (Figueiredo, 1999).

Segundo Dias e colaboradores (2010), as principais formas clínicas pela qual a dengue se apresenta é a forma clássica, dengue com complicação e a dengue com febre hemorrágica, sendo esta capaz de evoluir para uma forma mais grave, a Síndrome do Choque da Dengue (Dias *et al.*, 2010).

A dengue clássica é caracterizada por febre alta de início súbito, acompanhada de cefaleia, dor retro orbitária, prostração, mialgia intensa, artralgia, anorexia, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo, sendo autolimitada, com duração de 5 a 7 dias. Durante o período de manifestação clínica, pode ocorrer o aparecimento de rash cutâneo e manifestações hemorrágicas, como epistaxe, gengivorragia, petéquias ou metrorragia, acompanhado de leucopenia e plaquetopenia nos exames laboratoriais (Dias *et al.*, 2010).

A febre hemorrágica da dengue, ou dengue hemorrágica está relacionada com maior viremia, além de amplificação da cascata inflamatória e intensa produção de citocinas e

ativação do sistema complemento. Além disso, é marcada com disfunção endotelial, destruição plaquetária e consumo dos fatores de coagulação. Esses fatores estão diretamente responsáveis não só pelo aumento da permeabilidade vascular e extravasamento do plasma, como também, pelas manifestações hemorrágicas (Dias *et al.*, 2010).

Dessa maneira, o quadro inicial da dengue hemorrágica é marcada pelas manifestações da dengue clássica e entre o terceiro e sétimo dia de sintomas, somados com alterações hemodinâmicas, acompanhadas de plaquetopenia, hemoconcentração, leucopenia, aumento das transaminases e alterações nas provas de coagulação (Dias *et al.*, 2010).

Dengue com complicações são os casos que não são enquadrados como Dengue hemorrágica, porém não podem ser classificadas apenas como Dengue clássica devido a presença de complicações como alteração grave do sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, hemorragia digestiva, derrames cavitários e leucometria global inferior a 1000/mm³ (Dias *et al.*, 2010).

A confirmação do diagnóstico de Dengue se dá por meio de exames específicos, como o isolamento viral, detecção do genoma viral via RT-PCR e reações sorológicas via técnica de imunoensaio (ELISA). Dentre eles, destaca-se o teste rápido para pesquisa de antígenos e anticorpos da dengue, tendo grande importância, pois oferece o resultado a beira do leito (point of care), além de poder utilizar sangue total, plasma ou soro e possuir boa acurácia. Os testes rápidos mais utilizados são os testes imunocromatográficos para detecção de IgG/IgM para dengue e testes imunocromatográficos para detecção de proteínas não estruturais (NS1) para dengue, que oferecem diagnóstico específico, precoce e de baixo custo da infecção pelo vírus (Xavier *et al.*, 2014).

2.3 COVID-19 X DENGUE

A Covid-19 é uma doença infecciosa aguda causada pelo novo coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave. Com os primeiros casos descritos na China em Dezembro de 2019, rapidamente ganhou proporções mundiais, resultando na declaração pandêmica pela Organização Mundial de Saúde no início de 2020, junto à adoção de série de medidas de contenção, com o objetivo de controlar a transmissão do vírus e a propagação da doença (Vieira *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas do vírus podem ser desde um quadro assintomático, sintomas discretos, críticos e fatais. O quadro clínico típico é de uma síndrome gripal, com a presença de febre, tosse, dispnéia, mialgia e fadiga, rinorréia e sintomas gastrointestinais, podendo evoluir para pneumonia e síndrome da angústia respiratória aguda (Ministério da Saúde, 2020).

Podem ocorrer também exantemas maculopapulares, urticariformes e exantemas petequiais, que, associado ao quadro de febre e mialgia, pode sugerir um quadro clínico típico de dengue, tornando as duas enfermidades de difícil diferenciação clínica pelo profissional de saúde, principalmente onde há surtos de ambas enfermidades concomitantemente, como no caso do Brasil (Suaréz *et al.*, 2020)

A Covid-19 é causada pelo SARS-CoV-2, uma nova cepa do gênero coronavírus. O vírus é esférico, envelopado, com genoma RNA não segmentado de sentido positivo. Assim como no vírus da Dengue, a proteína E do envelope viral é altamente imunogênica e contribui para a formação de imunoglobulina M e imunoglobulina G, como resposta humoral ao vírus, utilizadas para diagnóstico sorológico e teste rápido para SARS-CoV-2 (Tilocca *et al.*, 2020).

2.4 TESTE IMUNOCROMATOGRÁFICO (TESTE RÁPIDO)

É uma metodologia diagnóstica utilizada para detecção de patógenos, drogas, hormônios, antígenos e anticorpos em diversos tipos de amostras. Se baseia na utilização de

tiras de um material de suporte impregnado com reagentes secos, que, na presença de amostras fluidas, são ativados (Martins *et al.*, 2013).

Segundo Japolla, dentre os variados formatos de testes imunocromatográficos, os mais utilizados são a imunocromatografia de fluxo lateral, imunocromatografia de dupla migração e os dispositivos de imunoconcentração. Possuem grande vantagem em relação aos outros testes devido à rapidez dos resultados, custo de fabricação relativamente baixo, independência do uso de equipamentos para leitura e utilização de pequenos volumes de amostras (Japolla *et al.*, 2015).

São compostos por um filtro de amostra, suporte conjugado, membrana de nitrocelulose e filtro de adsorção. O filtro de amostra distribui uniforme e controladamente o material a ser analisado para o suporte do conjugado. O suporte do conjugado é composto pelos antígenos ou anticorpos conjugados com nanopartículas de ouro coloidal. A membrana de nitrocelulose contém os reagentes de captura na linha de teste e na linha controle. Já o filtro de adsorção é composto por um filtro absorvente, na extremidade distal da membrana de nitrocelulose, e tem como finalidade puxar todo o material fluido adicionado, garantindo que não ocorra a volta do material (Japolla *et al.*, 2015).

Há dois formatos de testes imunocromatográficos, o formato sanduíche e o formato indireto. No formato sanduíche pode ser detectado tanto anticorpos, quanto antígenos. Para detectar anticorpos, conjuga-se antígenos com partículas de ouro, que são depositados no suporte do conjugado. A linha de teste é impregnada por antígenos não marcados, e na linha controle é depositado anticorpos anti-antígenos. Adiciona-se a amostra no filtro de amostra, havendo um escoamento do fluido para o suporte do conjugado, caso haja anticorpos na amostra, estes se ligam ao antígeno revestido em partículas de ouro, e segue até a linha de teste, onde se liga ao antígeno, resultando na presença de coloração. O fluxo continua até a linha controle, e o restante das partículas ligam-se ao anticorpo anti-antígeno, apresentando coloração e validando o teste. Caso o teste seja para detecção de antígenos, no suporte do conjugado são depositados anticorpos anti-antígenos revestido com partículas de ouro, o

mesmo anticorpo sem a conjugação é depositado na linha teste e anticorpos anti-IgG são colocados na linha controle (Japolla *et al.*, 2015).

Já o formato indireto, anticorpos anti-IgG da espécie pesquisada no teste é conjugado com ouro coloidal e depositados no suporte do conjugado. Na linha teste a sensibilização é com antígenos, e na linha controle, com uma proteína que se liga ao conjugado (Japolla *et al.*, 2015).

Os testes rápidos comerciais disponíveis para o diagnóstico de Dengue detectam, via imunocromatografia, a presença de anticorpos contra a proteína NS1, e imunoglobulinas M/G produzidas na presença da proteína estrutural (E) do vírus. Apesar de apresentarem boa sensibilidade e boa especificidade, o teste IgM/IgG pode apresentar reatividade cruzada com outros flavivírus devido às semelhanças em suas proteínas de envelope. Logo, os epítomos compartilhados de outros flavivírus, como o Zika vírus ou o Vírus amarelo, causador da febre amarela, podem positivar o teste rápido da dengue, ocasionando em falsos positivos em testes de detecção sorológica IgM/IgG (Bosch *et al.*, 2019).

2.5 RT-PCR

O SARS-CoV-2, é um vírus envelopado que contém ssRNA, uma fita de RNA simples, de sentido positivo, ou seja, ele possui o material genético na mesma forma que o mRNA, sendo traduzido diretamente nas células do hospedeiro. (Filchakoba *et al.*, 2022). Assim, embora o SARS-CoV-2 possa ocasionar uma infecção respiratória grave, com sintomatologia clínica exacerbada e prejudicial, também pode não causar sintomas, tornando o indivíduo assintomático, ainda que haja a transmissão do vírus. Somado a isso, outras etiologias podem ocasionar sintomas semelhantes ao da COVID-19, a exemplo do vírus da influenza A e B. Dessa maneira, o rastreamento da doença etiológica baseado somente nos sintomas clínicos, torna-se difícil, sendo necessário a utilização de testes laboratoriais confirmatórios (Alsharif *et al.*, 2020) (Teymouri *et al.*, 2021).

Dessa forma, o RT-PCR é o exame padrão ouro para detectar o SARS-CoV-2 e diferente de outros testes diagnósticos, ele possui alta especificidade. Porém, o teste pode falhar em grande parte dos indivíduos infectados, pois tem dificuldade de distinguir verdadeiros negativos com verdadeiros positivos. Por isso, não se deve apenas confiar em seu resultado, devendo considerar outras evidências clínicas e moleculares (Teymouri *et al.*, 2021).

Por outro lado, ele é um método diagnóstico extremamente rápido e confiável, que foi desenvolvido para detectar RNA genômico. Sua técnica se baseia em duas reações que acontecem de forma sinérgica. Na primeira reação, a enzima transcriptase reversa converte RNA em DNA complementar (DNAC), este servirá de modelo para a próxima etapa. Na segunda reação, os primers gene-específicos atuam na amplificação da amostra de DNAC por reação em cadeia da polimerase, ou seja, amplificam apenas a região genômica selecionada, já as sondas de hidrólise fluorescente marcadas, produzem sinais fluorescentes a cada amplificação das regiões gênicas bem-sucedida, permitindo desta maneira um sistema de reação quantificável (Yüce *et al.*, 2021).

3 MÉTODO

A pesquisa é um estudo com análise qualitativa, descritiva, retrospectiva e documental. Para realizar a busca pelos artigos relevantes ao trabalho, usou-se como descritores "COVID-19", "dengue", "reação cruzada", "sorologia" e "infecção", nas bases de dados de publicações científicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Public Medline (PUBMED) e Google Scholar.

Para a confecção do trabalho, foram utilizados os dados dos prontuários eletrônicos, de pacientes admitidos no período de janeiro de 2020 a abril de 2021, sendo estes obtidos em conjunto com as equipes dos laboratórios de microbiologia das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), atuantes no Hospital Santa Luzia, Hospital Santa Helena, e o Hospital do Coração do Brasil, em Brasília, Distrito Federal.

As variáveis coletadas de cada prontuário se restringiram somente apenas a idade do

paciente, sexo, comorbidades e exames laboratoriais, realizados previamente, sendo estes de caráter imunocromatográfico (testes rápidos IgM e IgG para dengue), e moleculares (RT-PCR para COVID-19), os quais auxiliaram para o diagnóstico final.

Foram analisados 600 prontuários médicos de pacientes internados em UTI (Unidade de Terapia Intensiva). Como critérios de inclusão, foram aceitos prontuários de pacientes de qualquer sexo e idade, que tenham positivado para COVID-19, internados em UTI, e que tenham realizado teste rápido ou sorológico para dengue. Como critérios de exclusão, foram eliminados aqueles pacientes, positivados para COVID-19, que não tenham feito qualquer teste diagnóstico para dengue. Dessa forma, foram excluídos 545 prontuários, permanecendo com 55 aptos para o trabalho. Os dados foram analisados e, assim, foram efetuados os gráficos e as tabelas do presente trabalho, estes realizados com o auxílio do site "Mind The Graph".

As informações obtidas pelos pesquisadores foram analisadas em relação a sexo, comorbidades e reatividade para NS1, IgM e IgG para dengue, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles. Não houve despesas pessoais para os participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Não houve compensação financeira relacionada a sua participação.

A coleta de dados foi realizada somente após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do CEUB, sob o número do relatório substanciado 4.546.244, e pelo Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR). Foi obtido anuência da instituição detentora dos prontuários para garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados, não caracterizando cada indivíduo, nem expondo os dados ao público, tendo a supervisão da equipe médica das respectivas unidades hospitalares, e obedecendo os respectivos protocolos de segurança ao paciente

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram selecionadas 500 prontuários para a pesquisa, de pacientes internados em UTI no período de janeiro a dezembro de 2020. Entretanto, 455 prontuários

(91%) precisaram ser descartados, pois estes não apresentaram testes sorológicos ou imunocromatográficos para dengue. Continuando a análise, devido à expansão da pandemia, com um novo surto em Brasília em 2021, houve a necessidade de uma nova seleção de pacientes, estes de janeiro a abril de 2021. Dessa forma, foram selecionados mais 100 prontuários, de pacientes internados em UTI. Todavia, 90 prontuários (90%) precisaram ser descartados, pois estes não apresentaram testes sorológicos ou imunocromatográficos para dengue. Assim, a análise de dados foi realizada com 55 prontuários, sendo 45 de 2020, e 10 de 2021.

TABELA 01. DADOS PACIENTES 2020.

Sexo	Idade (anos)	Comorbidades	PCR COVID-19	NS1	IgM Dengue	IgG Dengue
Masculino	52	DM2 HAS	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Reagente
Masculino	50	DM2	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	46	HAS	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	60	DIS FIBRO HAS HIPO	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	42	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	47	Nenhuma	Reagente	Não	Não	Não

				Reagente	Reagente	Reagente
Masculino	63	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	58	AVC DIS OST	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	42	ENDO	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	75	HPB	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	35	ENDO	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	39	ASMA	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Feminino	42	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	41	ASMA ANSI OBES	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	52	Nenhuma	Reagente	Não Realizou	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	36	HIPO	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente

Feminino	34	DMG HAS	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Reagente
Masculino	43	HAS IRC OBES	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	40	BRONQ	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	83	HAS IC	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	69	ANSI HAS	Reagente	Não Reagente	Indetermi nado	Reagente
Masculino	82	DIS HAS HIPO IC IRC	Reagente	Não Reagente	Indetermi nado	Indetermi nado
Feminino	33	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	68	DM2 IRC HAS HIPO	Reagente	Não Reagente	Não Realizou	Reagente
Feminino	33	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente

Masculino	47	HAS OBES	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	41	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	56	HAS	Reagente	Não Reagente	Não Realizou	Não Realizou
Feminino	83	DM2 OSTEO	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	60	Câncer de Mama	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Feminino	34	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	62	CORON DM2 HAS	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Masculino	51	DM2 HAS	Reagente	Não Reagente	Reagente	Não Reagente
Masculino	40	PBF	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	37	DIS DM2 HAS	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	68	DM2	Reagente	Não	Não	Não

		HAS IRC PARK		Reagente	Reagente	Reagente
Masculino	61	HAS	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Masculino	48	HAS	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Feminino	35	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	40	ASMA	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	37	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	37	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Realizou	Reagente
Feminino	50	HAS HIPO	Reagente	Não Reagente	Não Realizou	Não Realizou
Masculino	28	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	60	DIS	Reagente	Não Reagente	Não Realizou	Não Reagente

Fonte: Autoria própria, 2023.

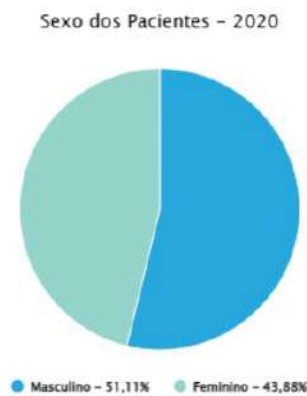
TABELA 02.DADOS PACIENTES JANEIRO A ABRIL, 2021.

Sexo	Idade (anos)	Comorbid ades	PCR COVID-19	NS1	IgM Dengue	IgG Dengue
Feminino	64	DIS DRGE FIBRO HAS	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	61	HIPO	Reagente	Não Realizou	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	55	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Masculino	37	OBES	Reagente	Não Reagente	Reagente	Reagente
Masculino	51	Nenhuma	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	29	SMAR	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Realizou
Feminino	44	ANSI ASMA	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Feminino	86	HAS	Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
Masculino	52	OBES	Reagente	Não Realizou	Não Reagente	Não Reagente

Feminino	45	ANSI	Reagente	Não	Não	Não
		ASMA		Reagente	Reagente	Realizou

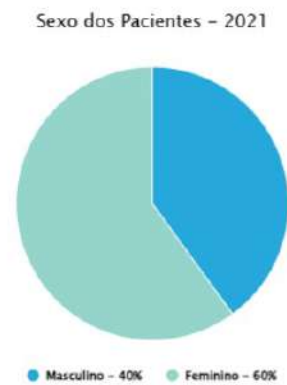
Fonte: Aatoria própria, 2023.

Gráfico 01 - Sexo dos Pacientes - 2020.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Gráfico 02 - Sexo dos Pacientes - 2021.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Após a primeira análise dos 45 pacientes de 2020, foi identificado um predomínio de internados do sexo masculino (51,11%), em comparação com o sexo feminino (48,89%). Em contrapartida, no ano de 2021, houve um predomínio do sexo feminino com 6 pacientes (60%) admitidas em UTI por COVID-19.

Um estudo de John M Carethers et al 2020, revelou que segundo dados da Europa e EUA, homens e mulheres têm a mesma capacidade de contrair a COVID-19, porém o sexo masculino tem 1,5 vezes mais chance de ser hospitalizados e 2 vezes mais probabilidade de estar em uma UTI (Carethers, 2020)

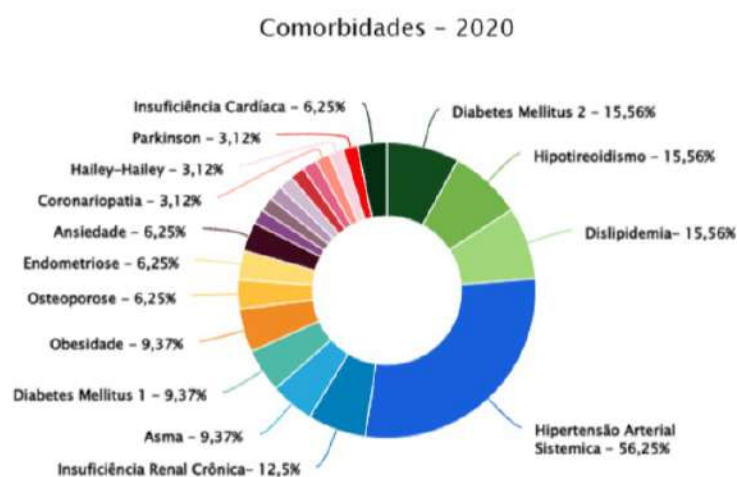
Outrossim, um levantamento de dados retirado do Sistema de Informação de Doenças Infecciosas da China, revelou que de 51,4% dos 44.672 casos confirmados com COVID-19, 19 eram do sexo masculino (Mukherjee *et al.* 2021).

Em pacientes internados em UTI no ano de 2020, com sorologia reagente para dengue, tanto IgM quanto IgG, houve predomínio do sexo masculino. Já em pacientes

somente com IgG positivo, houve predomínio do sexo feminino. Em contrapartida, em indivíduos que obtiveram apenas o IgG reagente, o sexo feminino foi o predominante. Já no ano de 2021, em indivíduos que apresentaram IgG e IgM reagentes, não houve predomínio de nenhum dos sexos. Em ambos os anos, o NS1 não foi reagente.

Ademais, em um estudo feito por Brown et al, a reatividade do NS1 estava fortemente associada ao sexo feminino, enquanto o IgM positivo possuía uma maior prevalência no sexo masculino. Em outra pesquisa realizada por Kosasih et al, o mesmo foi observado em relação ao NS1 (Chakravarti *et al.*, 2016).

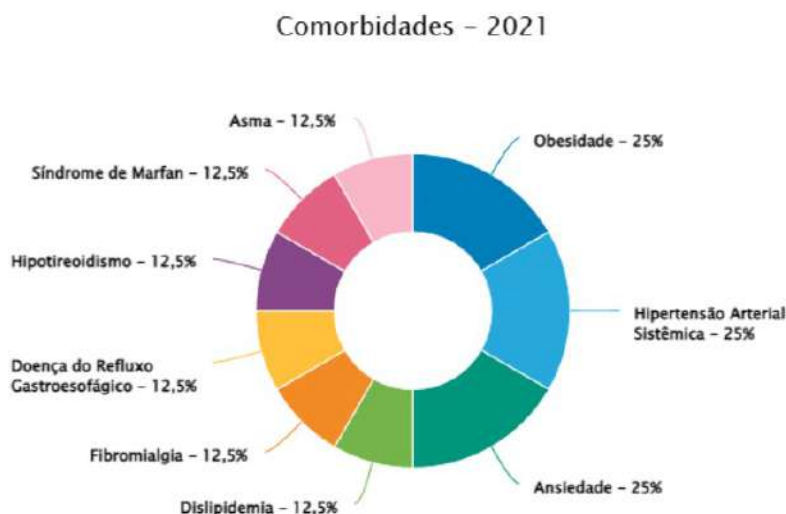
Gráfico 03. Comorbidades, 2020.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Observa-se no gráfico 03 que no ano de 2020, das 45 pessoas estudadas, 32 (71,11%) possuíam doenças crônicas não transmissíveis. O grupo é acometido, principalmente por hipertensão arterial sistêmica, apresentada por 18 (56,25%) pessoas, em segundo por dislipidemias, com 5 (15,56%) pacientes, hipotireoidismo, apresentado por 5 (15,56%), e Diabetes mellitus tipo 2, com 5 (15,56%) indivíduos. Em terceiro, Insuficiência renal crônica, aparecendo em 4 (12,5%) pessoas.

Gráfico 04. Comorbidades, 2021.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Em comparação, no gráfico 04, nota-se, que no ano de 2021, das 10 pessoas estudadas, 8 (80%) possuíam doenças crônicas não transmissíveis. O grupo é acometido, principalmente, por hipertensão arterial sistêmica, apresentada por 2 (25%) pessoas, por ansiedade, com 2 (25%) pacientes, e por obesidade, com 2 (25%) indivíduos.

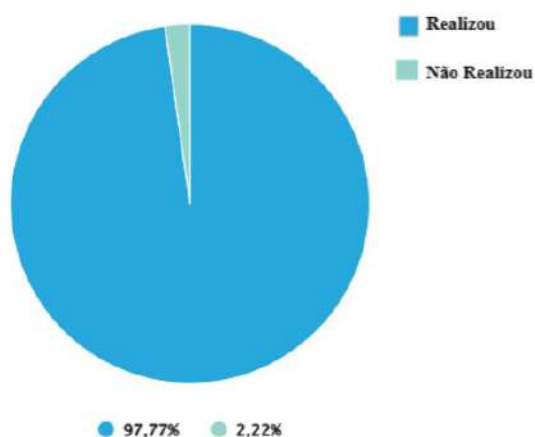
Ejaz et al, afirma que o COVID há correlação com outras comorbidades, como hipertensão, diabetes e doenças cardíacas. Em concordância, os pacientes deste trabalho tinham como principal comorbidade a hipertensão arterial sistêmica, tanto em 2020, quanto em 2021 (Ejaz *et al.*, 2020).

Segundo Yoshida et al, no que se refere sexo e comorbidade no diagnóstico da COVID-19, indivíduos homens pareciam ter maior prevalência das comorbidades em geral, incluindo HAS, DAC, doença cardíaca isquêmica ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Por outro lado, o sexo feminino foi mais propenso a demência ou obesidade. Em suma, o predomínio da diabetes, doença hepática ou doença renal crônica, variam por sexo e região. (Yoshida, *et al.* 2022)

COLETA DE DADOS, 2020

Gráfico 05. Realização do Teste Rápido (NS1) - 2020.

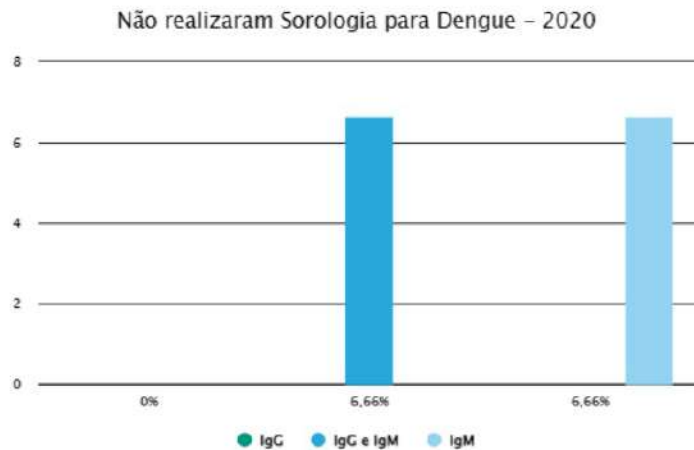
Realização do Teste Rápido (NS1) – 2020



Fonte: Autoria própria, 2023.

De acordo com o gráfico 05, 44 (97,77%) dos 45 pacientes admitidos na internação do hospital descrito acima que obtiveram RT-PCR positivo para a COVID-19, realizaram o teste rápido de dengue (NS1) e apenas 1 (2,22%) paciente não realizou tal teste. Além disso, dentre os que realizaram o teste, todos foram não reagentes para NS1.

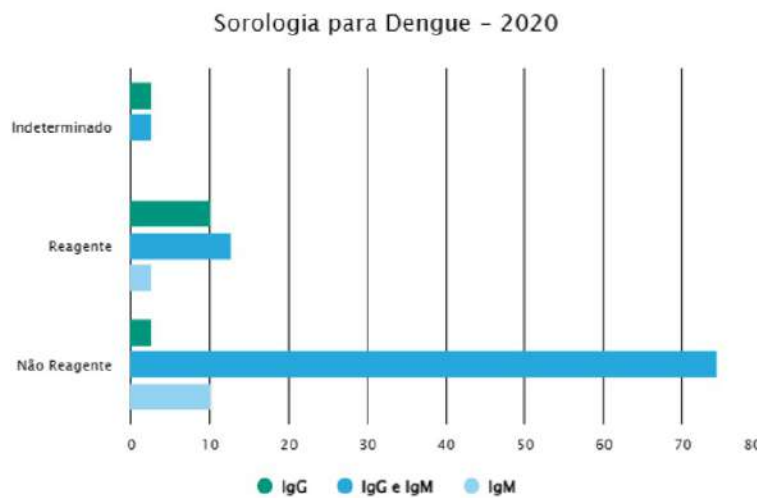
Gráfico 06. Não realizaram Sorologia para Dengue - 2020.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Em relação à sorologia para Dengue, gráfico 06, 3 (6,66%) pacientes não realizaram IgG e IgM, 3 (6,66%) indivíduos realizaram apenas o IgG e nenhum realizou apenas o IgM.

Gráfico 07. Sorologia para Dengue - 2020.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Dentre os 39 pacientes que realizaram os testes sorológicos, 5 (12,82%) pacientes foram reagentes para IgG e IgM, 1 (2,56%) paciente foi reagente para IgM e 4 (10,25%) pacientes foram reagentes para IgG. Observa-se no gráfico 7, que 29 (74,35%) pacientes tiveram o IgG e IgM não reagentes. Além disso, 1 (2,56%) paciente apresentou IgG

indeterminado e 1 (2,56%) indivíduo apresentou IgG e IgM indeterminados.

COLETA DE DADOS, 2021

Gráfico 08. Realização do Teste Rápido (NS1) - 2021.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Observa-se no gráfico 08 que dentre 10 pacientes, 8 (80%) realizaram o teste rápido de dengue (NS1) e apenas 2 (2,22%) pacientes não fizeram tal teste. Ademais, dos que realizaram o teste, todos foram não reagentes.

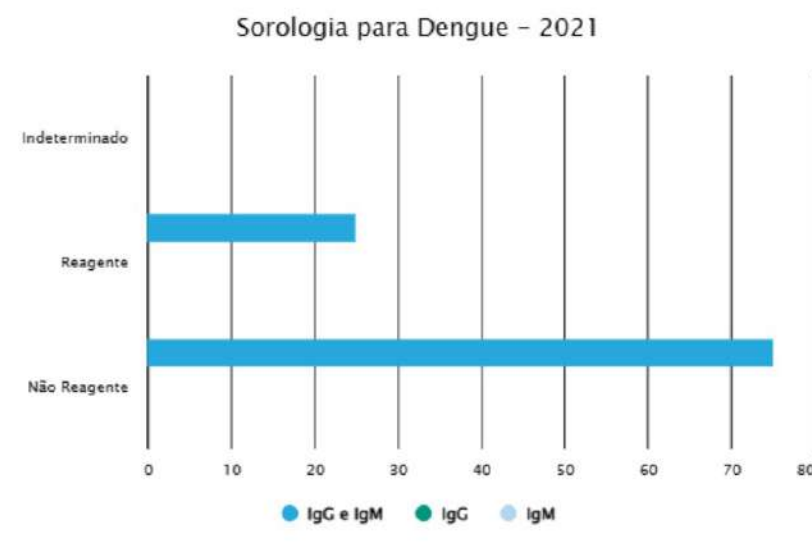
Gráfico 09. Não realizaram Sorologia para Dengue - 2021.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Nota-se no gráfico 09, que a sorologia da dengue apresenta 1 (10%) paciente que não realizou IgG e IgM, 1 (10%) indivíduo que realizou apenas o IgM e nenhum que realizou apenas o IgG.

Gráfico 10. Sorologia para Dengue - 2021.



Fonte: Autoria própria, 2023.

No gráfico 10, pode-se observar que dos 8 pacientes que realizaram os testes

sorológicos, 2 (25%) pacientes foram reagentes para IgG e IgM, e nenhum foi reagente apenas para um dos testes. Outrossim, 6 (75%) pacientes tiveram o IgG e IgM não reagentes e nenhum paciente apresentou IgG e/ou IgM indeterminado.

Dessa forma, no ano de 2020, observou-se, que, em pacientes com sorologia reagente para dengue, IgG e IgM, e nos pacientes que apresentaram apenas o IgM reagente, ocorreu uma predominância do sexo masculino. Em contrapartida, em indivíduos que obtiveram apenas o IgG reagente, o sexo feminino foi o predominante. Já no ano de 2021, em indivíduos que apresentaram IgG e IgM reagentes, não houve domínio de nenhum dos sexos. Em ambos os anos, o NS1 não foi reagente.

Durante a primeira e segunda onda de covid no Brasil, houve um aumento exponencial de casos de dengue, principalmente em áreas endêmicas da doença. De acordo com os dados epidemiológicos do DF, do boletim epidemiológico de monitoramento de dengue de 2021, foram notificados 59.159 possíveis casos da patologia em 2020 e 20.652 em 2021. Em relação aos casos prováveis, foram registrados 46.727 episódios em 2020 e 14.586 em 2021 (Brasil, 2021).

Além disso, sabe-se que os sintomas da dengue clássica e da covid-19 são muito parecidos, dessa forma, durante esse período é possível que indivíduos diagnosticados com o novo coronavírus possam ter contraído a dengue de forma simultânea ou durante o curso da doença. Embora estudos sobre a relação entre sorologia de dengue e infecção por SARS-CoV-2 no Brasil e no mundo são escassos, sabe-se que pode haver reação cruzada entre o teste imunológico de dengue e da COVID-19, porém não é possível determinar se os pacientes estudados e analisados apresentaram uma reação cruzada entre os testes realizados, em razão da região onde se encontram ser endêmica para a arbovirose.

Ademais, a grande maioria dos estudos encontrados que abordam tais aspectos, era proveniente de países asiáticos endêmicos para a doença. Um relato de caso publicado na Indonésia em 2021, apontou que 4 casos confirmados de coinfeção entre COVID-19 e a dengue. O diagnóstico foi realizado via teste rápido para o SARS-CoV-2 e teste imunológico para a dengue. Em 50% houve reatividade de IgG, enquanto na outra metade, houve reatividade simultânea de IgG e IgM. O estudo descartou a possibilidade de reação cruzada

entre as duas patologias perante a história clínica e os testes realizados (Ardyanto *et al.*, 2021).

Um estudo publicado nas Filipinas em 2021, afirmou a primeira coinfeção no país. No relato, a paciente apresentou reagente para RT-PCR de COVID-19, com sintomas clássicos de dengue e NS1 positivo. Posteriormente, a paciente positiva para IgG, indicando soroconversão e confirmando a coinfeção entre as duas doenças (Saipen *et al.*, 2021).

No estudo de Prapty, também nas Filipinas, publicado em 2022, consta a infecção simultânea de dengue e COVID-19 em uma paciente com reatividade para o teste rápido para COVID e para IgG e IgM para dengue (Prapty *et al.*, 2022).

Ao analisar tais trabalhos, evidencia-se uma concordância com os dados apresentados e publicados neste trabalho, em que nenhum dos pacientes apresentou NS1 positivo, somente IgM ou IgG, sobressaindo-se possibilidade de não haver reação cruzada entre os testes sorológicos e imunocromatográficos de dengue e COVID.

Neste trabalho, de 55 pacientes analisados, 51 foram negativos para NS1, o que mostra uma concordância dos trabalhos, o que possivelmente indica uma ausência de reação cruzada. Entrante, 8 (14,5%) pacientes foram positivos para sorologia IgM, e 12 (21,8%) para sorologia IgG para dengue. Como os dados clínicos não foram avaliados, não há possibilidade de afirmar se houve reação cruzada entre os testes sorológicos e a infecção por SARS-CoV-2 ou se realmente se tratava de pacientes com coinfeção.

Em um estudo publicado na Tailândia, um paciente apresentou erupção cutânea com petéquias associado à plaquetopenia. Como a dengue é endêmica na região, um diagnóstico clínico de dengue foi feito pelo médico responsável. Dias depois, o paciente apresentou queixas respiratórias e foi encaminhado a um centro médico terciário, onde foi diagnosticado finalmente com COVID-19, este confirmado por RT-PCR. Dessa maneira, evidencia-se a importância da realização de teste sorológico para a confirmação da patologia de base. (Joob *et al.*, 2020).

Acredita-se que as coepidemias de COVID-19 e dengue em países endêmicos de dengue representam um sério problema de saúde pública. No Brasil, estas duas infecções vem sendo um desafio para os clínicos que tentam diagnosticá-las, pois ambas além de

compartilharem manifestações clínicas semelhantes, apresentam características laboratoriais similares, como trombocitopenia, leucopenia e elevação de enzimas hepáticas. Além disso, um dos obstáculos para a identificação delas, principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, é a dependência principalmente de testes sorológicos rápidos, pois além de baratos, os kits são fáceis de usar, não exigem treinamento especializado, e seus resultados ficarem prontos rapidamente, cerca de poucos minutos (Pereira *et al.*, 2021).

No entanto, o teste sorológico rápido pode ser propenso a erros e inconsistências durante o diagnóstico, uma vez que as reações imunológicas cruzadas têm sido observadas entre patógenos não relacionados (Digwo *et al.*, 2023). Assim, a utilização de RT-PCR para o diagnóstico de dengue, pode auxiliar para afastar diagnóstico diferencial entre tais patologias. Gurukumar, *et. al.*, em 2009, afirmou ter criado um teste RT-PCR para dengue, o qual possui auxilia no diagnóstico diferencial entre as viroses (Gurukumar *et al.*, 2009).

Além disso, é importante que haja rastreio de ambas as patologias em indivíduos que apresentarem manifestações clínicas semelhantes a elas, não somente para a cura mas como também para que autoridades de saúde pública possam identificar criadouros do mosquito *Aedes Aegypti* além de intervenções intensivas para melhorar o diagnóstico clínico, vigilância epidemiológica, manejo, educação e saneamento (Pereira *et al.*, 2021).

Assim, como os trabalhos que estimaram correlação de reação cruzada entre COVID e dengue são escassos, faz-se necessário não só um acompanhamento clínico da evolução dos pacientes, como também, necessidade de realização de testes diagnósticos tanto para COVID, quanto para dengue, a fim de que possa descartar diagnósticos diferenciais. Além disso, somado com seguimento clínico e laboratorial, é imprescindível a comunicação para com a população, via campanhas e informativos, para alertar sobre a possibilidade de infecção simultânea.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No levantamento realizado nos anos de 2020 e 2021, pode-se constatar que a realização de testes imunocromatográficos e rápidos para a dengue e, para a COVID, em

áreas endêmicas, podem auxiliar no seguimento, tratamento e prognóstico de pacientes que apresentem manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis com ambas as patologias, evitando complicações futuras. De forma dissonante dos dados encontrados, 6% dos pacientes apresentaram os dois testes positivos (RT-PCR para COVID e IgM e IgG para dengue), o que ocasionou dúvidas em relação à existência de coinfeção. Uma maneira de resolver o dilema seria a realização de um RT-PCR para dengue, assim, ao encontrar o material genético do DENV, pode-se descartar qualquer falso-positivo ou reação cruzada.

No que diz respeito ao sexo em indivíduos com SARS-CoV-2, a literatura comprova que homens foram mais diagnosticados e hospitalizados em UTIs e enfermarias com a patologia.

Com relação ao sexo e sorologias para DENV, ocorreu uma predominância do sexo masculino em relação ao feminino em pacientes com o IgM reagente. Contudo, não foi possível determinar o mesmo em indivíduos que apresentaram IgG ou IgG e IgM, pois não há referências e estudos realizados sobre tal prevalência.

No que se refere às comorbidades e o novo coronavírus, a hipertensão arterial sistêmica e as dislipidemias foram as mais presentes em ambos os anos.

Por fim, é importante que haja a conscientização da população sobre a coinfeção por meio de campanhas e informativos, bem como o desenvolvimento de ações voltadas à educação ambiental, para que aos poucos ocorra diminuição da circulação tanto da dengue quanto do novo coronavírus, uma vez que sua coexistência dificulta o seu controle.

REFERÊNCIAS

- ALSHARIF, W.; QURASHI, A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. **Radiography**, v. 27, n. 2, p. 682-687, 2021.
- ARDYANTO, T. D. et al. The coincidence of dengue and Covid-19 in pandemic: Report of cases. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**. IOP Publishing, 2021. p. 012057.
- BICUDO, Naira et al. Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, p. 452-454, 2020.
- BOSCH, Irene et al. Rapid antigen tests for dengue virus serotypes and Zika virus in patient serum. **Science translational medicine**, v. 9, n. 409, p. ean1589, 2017.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de dengue até a Semana Epidemiológica 49 de 2021. **Boletim Epidemiológico**, n. 49, p. 1-10, 2021.
- CARETHERS, John M. Insights into disparities observed with COVID-19. **Journal of internal medicine**, v. 289, n. 4, p. 463-473, 2021.
- CHAKRAVARTI, A. et al. A study on gender-related differences in laboratory characteristics of dengue fever. **Indian journal of medical microbiology**, v. 34, n. 1, p. 82-84, 2016.
- CRODA, Julio et al. COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.
- DE MENESES, Abel Silva et al. História natural da covid-19 e suas relações terapêuticas. 2020.
- DIAS, Larissa BA et al. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **InCID: Revista de Ciência da Informação e Documentação**, v. 43, n. 2, p. 143-152, 2010.
- DIGWO, Daniel C. et al. Occurrence of False Positive Tests and Cross-Reactions Between COVID-19 and Dengue With Implications During Diagnosis: A Mixed Evidence Synthesis. **Infectious Microbes & Diseases**, p. 10.1097, 2019.
- EJAZ, Hasan et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. **Journal of infection and public health**, v. 13, n. 12, p. 1833-1839, 2020.
- FIGUEIREDO, Luiz Tadeu M. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. **Medicina (Ribeirao Preto)**, v. 32, n. 1, p. 15-20, 1999.

FILCHAKOVA, Olena et al. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. **Talanta**, v. 244, p. 123409, 2022.

GURUKUMAR, K. R. et al. Development of real time PCR for detection and quantitation of dengue viruses. **Virology journal**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2009.

JAPOLLA, Greice et al. Teste imunocromatográfico de fluxo lateral: uma ferramenta rápida de diagnóstico. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 11, n. 22, p. 2635-2649, 2015.

JOOB, Beuy; WIWANITKIT, Viroj. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 5, p. e177, 2020.

JUNEJO, Yasmeen et al. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. **Gene reports**, v. 20, p. 100752, 2020.

LORENZ C, Azevedo TS, Chiaravalloti-Neto F. COVID-19 e dengue: uma combinação perigosa para o sistema de saúde no Brasil. **Travel Med Infect Dis**, 2020.

MACHADO, Juliana Martins et al. Desenvolvimento de teste imunocromatográfico para detecção de proteínas não estruturais da dengue. **BBR-Biochemistry and Biotechnology Reports**, v. 2, n. 2esp, p. 73-75, 2013.

MACHHI, Jatin et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, p. 359-386, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde**. 2020.

MUKHERJEE, Shreya; PAHAN, Kalipada. Is COVID-19 gender-sensitive?. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 16, p. 38-47, 2021.

PÉREZ-SUÁREZ, Beatriz; MARTÍNEZ-MENCHÓN, Teresa; CUTILLAS-MARCO, Eugenia. Hallazgos cutáneos en la pandemia de COVID-19 en la Región de Murcia. **Medicina Clínica**, v. 155, n. 1, p. 41, 2020.

PRAPTY, Chowdhury Nusaiba Binte Sayed et al. Coinfection of COVID-19 and dengue: a case report. **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 872627, 2022.

RODRIGUES, Gisele Olinto Libanio. **Reatividade cruzada entre Dengue vírus e outros vírus do gênero Flavivirus**. Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como pré-requisito para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia. Belo Horizonte, 2010.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101613, 2020.

SILVA, Marineide Souza da et al. Estudo de casos suspeitos de dengue negativos no teste sorológico para detecção do antígeno NS1: falha no diagnóstico ou emergência de outras arboviroses?. 2017.

SINGH, Poornima Suryanath; CHATURVEDI, Himanshu K. Temporal variation and geospatial clustering of dengue in Delhi, India 2015–2018. **BMJ open**, v. 11, n. 2, p. e043848, 2021.

TEYMOURI, Manoucher et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. **Pathology-Research and Practice**, v. 221, p. 153443, 2021.

TILOCCA, Bruno et al. Immunoinformatic analysis of the SARS-CoV-2 envelope protein as a strategy to assess cross-protection against COVID-19. **Microbes and infection**, v. 22, n. 4-5, p. 182-187, 2020.

SAAVEDRA-VELASCO, Marcos et al. Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en zonas endémicas. **Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, v. 77, n. 1, p. 52-54, 2020.

SAIPEN, Angyap; DEMOT, Bernard; DE LEON, Lowella. Dengue–COVID-19 coinfection: the first reported case in the Philippines. **Western Pacific Surveillance and Response Journal: WPSAR**, v. 12, n. 1, p. 35, 2021.

VIEIRA, Luisane Maria Falci; EMERY, Eduardo; ANDRIOLO, Adagmar. COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. An updating article. **São Paulo Medical Journal**, v. 138, p. 259-266, 2020.

WU, F. et al. Um novo coronavírus associado a doenças respiratórias humanas na China. **Nature**, v. 579, p. 265-269, 2020.

XAVIER, Ana Lúcia Rampazzo et al. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. **J. bras. med**, 2014.

YAN, Gabriel et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 536, 2020.

YOSHIDA, Yilin; WANG, Jia; ZU, Yuanhao. Sex differences in comorbidities and COVID-19 mortality—Report from the real-world data. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 881660, 2022.

YÜCE, Meral; FILIZTEKIN, Elif; ÖZKAYA, Korin Gasia. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 172, p. 112752, 2021.