

Regina Helena Maria da Glória Lopes de Araujo Bastos

COINFECÇÕES POR COVID-19 E DENGUE RELATADAS EM PAÍSES DA
AMÉRICA LATINA, ENTRE 2020 E 2024: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

João pessoa
2024

COINFECÇÕES POR COVID-19 E DENGUE RELATADAS EM PAÍSES DA
AMÉRICA LATINA, ENTRE 2020 E 2024: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas (Trabalho Acadêmico de conclusão de Curso), como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas da Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Renato Antonio do Santos Oliveira

Regina Helena Maria da Glória Lopes de Araujo Bastos

COINFECÇÕES POR COVID-19 E DENGUE RELATADAS EM PAÍSES DA
AMÉRICA LATINA, ENTRE 2020 E 2024: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas (Trabalho Acadêmico de conclusão de Curso), como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas da Universidade Federal da Paraíba.

Data: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA:

Renato Antonio dos Santos Oliveira (Orientador), Professor Doutor, UFPB

Joelma Rodrigues de Souza, Professora Doutora, UFPB

Vanessa De Melo Cavalcanti Dantas, Mestre, UFPB

*Se avexe não
Amanhã pode acontecer tudo,
inclusive nada*

AGRADECIMENTOS

Primeira e principalmente aos meus pais, Vera Mônica Bastos e Euclides Bastos, pela vida, cuidados, carinhos, investimentos em mim e em minha formação e pela nossa linda família. Estendendo assim os meus agradecimentos às minhas irmãs, Jéssica, Diana e Débora, que juntos dos nossos pais, completam o meu seio familiar e são grande parte do que eu sou.

Ao meu professor e orientador, Renato Antonio dos Santos Oliveira, por todo conhecimento compartilhado e paciência para comigo. Muito obrigada pelas oportunidades e toda a confiança em meu trabalho.

Aos meus amigos, que eu tive a sorte de cruzar caminhos, Bianca Mataribu, Maria Beatriz, Vinícius Polary (os meus pólipos coloniais!), por terem deixado a jornada universitária tão mais prazerosa e leve. Aos amigos de laboratório, por todos os dias batendo cabeça em meio a risadas e muito café. E sempre as amigas da rua do OTR, Kamila, Gabriela, Maria Eliane, Aninha e Thaísa, quem diria que em um bar eu poderia achar todo esse companheirismo.

Ao meu namorado, Fernando, e a sua mãe, Leonor, que juntos do Sirius Black e de Nanquim são uma família pra mim em João Pessoa.

Aos meus professores de curso, por todo o conhecimento indispensável para minha formação. Agradeço aos membros da banca, professora Joelma Rodrigues, Vanessa Dantas e Lucas Bernardo, pela disponibilidade e gentileza de participarem deste momento. E gostaria de agradecer também a toda comunidade científica da UFPB e de todo o Brasil, por seguirem fazendo ciência de qualidade, mesmo em meio a todas as dificuldades enfrentadas por essa comunidade, a qual eu me orgulho de fazer parte.

RESUMO

A dengue é uma doença que afeta principalmente países tropicais da Ásia e América Latina, com milhões de infecções e mortes todos os anos, causando grande impacto nos sistemas de saúde, na vida das pessoas e, também, financeiro. A COVID-19 começou a assolar o mundo no final de 2019, começando pela China, e um vírus que já era conhecido pela população mundial desde a epidemia de SARS, de 2002 a 2003, gerou uma epidemia mundial com proporções nunca vistas. Países que já estavam sofrendo com surtos de dengue, no início do ano de 2020, tiveram também que lidar com as infecções por SARS-CoV-2 crescendo de forma alarmante em seus territórios e sistemas de saúde que já estavam sobrecarregados chegaram a beira do colapso. A semelhança entre as infecções de COVID-19 e dengue, principalmente nos sintomas iniciais, mas também em vários sintomas graves, foi uma questão e casos de coinfeção também começaram a ser registrados em todo o mundo. A América Latina por ser uma região endêmica para os dois tipos de vírus teve vários casos relatados, em estudos publicados desde 2020, que relataram uma ampla gama de sintomas, achados laboratoriais e prognósticos. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é identificar as manifestações associadas a coinfeção por COVID-19 e dengue, em casos relatados na América Latina entre 2020 e 2024. Foi feita então uma revisão sistemática descritiva, seguindo as recomendações estabelecidas pelo PRISMA, realizada nas bases de dados PubMed e BVS, com termos de busca relacionados a COVID-19, dengue e países da América Latina, concluídas em abril de 2024. No final foram incluídos 22 estudos, de cinco países, com 176 casos relatados de coinfeção por SARS-CoV-2 e DENV. O Brasil foi o país com maior número de casos, com 69 pacientes coinfectados. Os principais sintomas registrados foram febre, cefaleia, mialgia, artralgia, diarreia, dispneia, odinofagia, vômitos, sintomas respiratórios e erupções cutâneas. Uma grande semelhança entre a infecção por COVID-19 e por dengue foi observada neste estudo, demonstrando a necessidade de testes laboratoriais precisos para o diagnóstico correto, que associado a identificação precoce dos sinais de gravidade, podem fazer uma diferença significativa na melhora do prognóstico da doença.

Palavras-chave: COVID-19; Dengue; América Latina; Coinfeção.

ABSTRACT

Dengue is a disease that mainly affects tropical countries in Asia and Latin America, with millions of infections and deaths every year, causing a major impact on health systems, people's lives and also finances. COVID-19 began to ravage the world at the end of 2019, starting in China, and a virus that was already known to the world's population since the SARS epidemic, from 2002 to 2003, generated a global epidemic of unprecedented proportions. Countries that were already suffering from dengue outbreaks at the beginning of 2020 also had to deal with SARS-CoV-2 infections growing alarmingly in their territories and health systems that were already overloaded came to the verge of collapse. The similarity between COVID-19 and dengue infections, mainly in initial symptoms but also in severe symptoms, was an issue and cases of co-infection also started to be registered across the world. Latin America, being an endemic region for both types of viruses, has had several cases of coinfections reported, in studies published since 2020, which reported a wide range of symptoms, laboratory findings and prognoses. Therefore, the objective of the present work is to identify the manifestations associated with co-infection by COVID-19 and dengue, in cases reported in Latin America between 2020 and 2024. A systematic descriptive review was then done, following the recommendations established by PRISMA, carried out in the PubMed and VHL databases, with search terms related to COVID-19, dengue and Latin American countries, completed in April 2024. In the end, 22 studies were included, from five countries, with 176 reported cases of SARS-CoV-2 and DENV co-infections. Brazil was the country with the highest number of cases, with 69 co-infected patients. The main symptoms recorded were fever, headache, myalgia, arthralgia, diarrhea, dyspnea, odynophagia, vomiting, respiratory symptoms and skin rashes. A great similarity between COVID-19 and dengue infection was observed in this study, demonstrating the need for accurate laboratory tests for correct diagnosis, which, combined with early identification of signs of severity, can make a significant difference in improving the prognosis.

Keywords: COVID-19; Dengue; Latin America; Coinfection.

LISTA DE TABELAS

Tabela I: descrição de sintomas clínicos das coinfeções por COVID-19 e dengue, relatados em países da América Latina 29

Tabela II: descrição de comorbidades de pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue.31

Tabela III: descrição dos exames de imagens de pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue.32

Tabela IV: descrição dos achados laboratoriais em pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue.34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS: Organização mundial da saúde

PAHO: Organização Pan-Americana de Saúde

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

HCoVs: coronavírus humanos

SARS CoV: coronavírus da síndrome respiratória aguda

SARS: síndrome respiratória aguda

MERS: síndrome respiratória do Oriente Médio

MERS-CoV: coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio

SARS-CoV-2: coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda

CGS: grupo de Estudos Coronaviridae

ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus

ICVCN: Código Internacional de Classificação e Nomenclatura de Vírus

China CDC: Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças

DENV: vírus da dengue

S: proteína Spike

E: proteína do envelope

M: proteína de membrana

N: proteína do nucleocapsídeo

NS1: proteína não estrutural 1

prM: precursor da proteína M

prM-E: complexo proteína M e E

pp1a e pp1ab: poliproteínas não estruturais

NSP: proteínas não estruturais

RBD: domínio de ligação ao receptor

ACE 2: enzima conversora da angiotensina 2

ORF: quadro de leitura aberto

RTC: complexo de replicação e transcrição

sgRNA: RNA subgenômico

mRNA: RNA mensageiro

FHD: febre hemorrágica da dengue

DF: febre da dengue

SCD: síndrome do choque da dengue

ADE: aumento dependente de anticorpos

AST e ALT: transaminases

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| AGRADECIMENTOS..... | 4 |
| RESUMO..... | 5 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| LISTA DE TABELAS..... | 7 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | 8 |
| SUMÁRIO..... | 10 |
| 1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 11 |
| 1.1. Histórico e taxonomia da COVID-19..... | 11 |
| 1.2. Infecção por COVID-19..... | 12 |
| 1.3. Sintomas da COVID-19..... | 13 |
| 1.5 Histórico e taxonomia da dengue..... | 14 |
| 1.6 Infecção por dengue..... | 15 |
| 1.7. Sintomas da dengue..... | 16 |
| 2. REFERÊNCIAS..... | 18 |
| 3. ARTIGO CIENTÍFICO (MANUSCRITO)..... | 21 |
| Coinfecções por COVID-19 e dengue, relatadas em países da América Latina, entre 2020 e 2024: uma revisão sistemática..... | 22 |
| RESUMO..... | 23 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 24 |
| 2. METODOLOGIA..... | 25 |
| 3. RESULTADOS..... | 26 |
| Tabela I: descrição de sintomas clínicos das coinfeções por COVID-19 e dengue, relatados em países da América Latina..... | 28 |
| Tabela II: descrição de comorbidades de pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue..... | 30 |
| Tabela III: descrição dos exames de imagens de pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue..... | 31 |
| Tabela IV: descrição dos achados laboratoriais em pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue..... | 33 |
| 4. DISCUSSÃO..... | 35 |
| 6. REFERÊNCIAS..... | 37 |

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. Histórico e taxonomia da COVID-19

No final de janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou um surto de um novo tipo de coronavírus, que foi inicialmente chamado de 2019-nCoV (Zhu, 2020; PAHO, 2020).

O novo *Betacoronavírus* foi identificado e caracterizado pela primeira vez das amostras de três pacientes que apresentavam pneumonia grave, em dezembro de 2019, em um hospital de Wuhan, pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (China CDC) (Zhu, 2020). O RNA viral extraído das amostras foi sequenciado e, quando comparado, foi semelhante em mais de 85% com vírus SARS CoV de morcego. O vírus foi isolado em células epiteliais de vias aéreas humanas e nas linhagens celulares de Vero E6 e Huh-7. Foram também observados efeitos citopáticos nas células epiteliais de vias aéreas, onde se observou a falta de batimento ciliar, por microscopia óptica, e não foram observados efeitos citopáticos nas outras linhagens celulares (Zhu, 2020).

Foi o Grupo de Estudos Coronaviridae (CGS), participante do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), que classificou taxonomicamente o novo coronavírus, identificando-o como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2). Várias características são utilizadas para classificação viral em grupos ou famílias, sendo utilizadas para distingui-las. Características como o genoma, o capsídeo, presença ou não de envelope, como são produzidas suas proteínas, o hospedeiro e a patogenicidade, se causar alguma. Contudo, a comparação da homologia do genoma viral ainda consiste na principal ferramenta para classificação dos vírus. (Gorbalenya, 2020).

Os Coronavírus são vírus que apresentam uma cadeia simples de RNA de sentido positivo. A classificação do novo Coronavirus foi feita baseada na homologia de proteínas com domínios conservados da Ordem Nidoviral, tais como 3CLpro, NiRAN, RdRp, ZBD e HEL1. Após várias análises, o novo coronavírus, responsável pelo surto que correu de 2002-2003, foi incluído na espécie *Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave*, sendo identificado como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2), do gênero *Betacoronavírus*, da família *Coronaviridae* (Gorbalenya, 2020). A infecção causada pelo SARS-Cov-2 foi oficialmente chamada de doença do coronavírus 2019 ou COVID-19 (WHO, 2020).

Em 2021 foram aprovadas alterações na taxonomia de vírus e no Código Internacional de Classificação e Nomenclatura de Vírus (ICVCN). A principal alteração consiste na adoção da nomenclatura binominal para espécies de vírus, seguindo o formato: gênero-espécie. Outra mudança foi a extinção da necessidade de uma espécie tipo para definir cada gênero, visto que a definição de espécie de vírus do ICVCN é "uma espécie é um grupo monofilético de vírus cujas propriedades podem ser distinguidas as de outras espécies por múltiplos critérios", se entendeu então que um gênero não deve ser definido por um modelo tipo, mas pela proximidade, tanto molecular quanto ecológica, de todas as espécies que fazem parte de um mesmo gênero (Walker, 2021).

O SARS-CoV-2 foi identificado em dezembro de 2019, o surto de COVID-19 foi declarado em janeiro de 2020 pela OMS e rapidamente se tornou um problema de escala global, sobrecarregando os sistemas de saúde, paralisando países inteiros e gerando uma corrida contra o tempo para o entendimento da doença e o desenvolvimento de formas eficientes de controle do SARS-Cov-2. Entre 2020 e agosto de 2023 se acumularam mais de 768 milhões de casos de COVID-19 em todo mundo, ocasionando 6,9 milhões de mortes. Nas Américas foram registrados 193 milhões de casos entre 2020 e 2023, com 2,9 milhões de mortes reportadas (WHO, 2023). Números alarmantes, que, possivelmente, estejam subestimados. Segundo a OMS, até abril de 2024, foram administradas 13,59 bilhões de doses totais de vacinas contra em todo o planeta (WHO, 2024).

1.2. Infecção por COVID-19

Mesmo antes do surto de SARS, os coronavírus humanos (HCoVs) já eram conhecidos, uma vez que são vírus responsáveis por causar resfriados comuns (Yin, 2018). No início do século 21 o SARS-CoV (Ksiazek, 2003; Drosten, 2003) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (Zaki, 2013), infectaram humanos, ambos se mostraram altamente patogênicos e com alta taxa de mortalidade, sendo responsáveis pelas primeiras epidemias causadas pelo coronavírus. A epidemia de SARS ocorreu entre 2002 e 2003, se iniciou em Guangdong, uma província da China, e se espalhou para mais 29 países, na América do norte, América do sul, Europa e Ásia. Em junho de 2003, já no final da epidemia, 8422 pessoas tinham sido infectadas e 916 foram levadas à morte (Drosten, 2003; WHO). A epidemia de MERS ocorreu entre 2012 e 2018, se espalhou por 27 países, foi identificada pela primeira vez na Arábia Saudita e grande parte dos casos estava relacionada com o contato direto ou indireto com camelos dromedários infectados ou indivíduos infectados, em instalações de saúde (WHO).

Os coronavírus são capazes de infectar uma grande variedade de hospedeiros. Os *betacoronavirus*, por exemplo, podem infectar diferentes mamíferos. Antes da epidemia de SARS, em 2002, os coronavírus não causavam mais do que resfriados em seres humanos. Após os surtos de SARS e de MERS esses vírus começaram a atrair mais atenções, porém as transmissões entre humanos ainda não eram tão bem desenvolvidas. No caso do SARS-CoV-2, cuja origem provável é do coronavírus de morcego, a interação com seu hospedeiro natural foi crucial, mas a transmissão bem-sucedida entre humanos, foi chave para as dimensões da pandemia de COVID-19 (Rodriguez-Morales, 2019). A forma como o SARS-CoV e o MERS-CoV começaram a infectar humanos é ainda indefinida. As vias de transmissão mais consideradas foram o contato direto com os hospedeiros naturais, através do consumo de leite e carne e o contato com os excrementos desses animais. A transmissão entre humanos nos surtos de SARS e MERS foi predominantemente transmissões nosocomiais (Song, 2019; Yin, 2018).

A infecção por COVID-19 começa com a adsorção do vírus na célula, através da interação da proteína *spike* (S) com um receptor de superfície celular, esta proteína tem um formato homotrîmero e é exposta na membrana do vírus,

dando-lhe a forma característica de uma coroa. As proteínas S são glicoproteínas divididas em duas subunidades (S1 e S2), clivadas durante o processo de adsorção, na célula superfície da hospedeira, desempenhando papéis distintos no processo de infecção. A região S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, através o domínio de ligação ao receptor (RBD), sendo responsável pelo tropismo do patógeno. O receptor do SARS-CoV-2 na célula de mamífero é a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE 2). A subunidade S2 da proteína é quem ancora e medeia a fusão das membranas virais e celulares (Li, 2019; Jackson, 2022; V'kovski, 2021).

O coronavírus é um vírus de RNA de fita positiva simples e envelopado com aproximadamente 30 kb de comprimento. O RNA dos nidovírus tem pelo menos dois terços da sua capacidade ocupados por duas regiões de leitura abertas (ORFs), que são chamados de ORF1a e ORF1b. Essas regiões de leitura se sobrepõem e os produtos da tradução dessas ORFs são duas poliproteínas não estruturais (pp1a e pp1ab) que são clivadas, por proteases virais, e formam dezesseis proteínas não estruturais (nsp), a pp1a forma as nsp1-11 e a pp1ab forma as nsp1-10 e nsp12-16. Estas proteínas são responsáveis por formar o complexo de replicação e transcrição (RTC) (Snijder, 2016). A primeira proteína liberada é a nsp1 que logo chega à região de tradução da célula hospedeira. As nsp2-16, que compõem o RTC, apresentam funções diferentes na replicação viral, as proteínas não estruturais de 2 a 11 fornecem o suporte para acomodar o complexo de replicação viral e as nsp 12-16 são as que desempenham as funções enzimáticas de toda a síntese do RNA viral. Toda a replicação viral acontece dentro das organelas de replicação. A replicação do genoma começa pela síntese de RNA de sentido negativo, que servirá de modelo para novas fitas positivas e essas novas fitas podem gerar mais RTSc ou serem as fitas dos novos vírions, que estão sendo produzidos. Durante a síntese dos RNAs negativos ocorre também a produção de RNAs subgenômico (sgRNAs) que ficam "aninhados" na região 3' do genoma viral, sendo uma característica da ordem Nidovirales. O conjunto de sgRNAs produzidos vão ser usados como modelos para codificação de mRNAs sg de fita positiva que serão traduzidos em proteínas estruturais. As proteínas estruturais dos coronavírus são quatro: proteína S, proteína do envelope (E), proteína de membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N). Intercaladas com as ORFs das proteínas estruturais estão as ORFs que codificam as proteínas acessórias, todas localizadas na região 3' do genoma viral. As proteínas estruturais se reúnem no em um compartimento intermediário do retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, onde são montados os novos vírus que saem da célula infectada por exocitose. As proteínas acessórias não têm papel na replicação viral, mas aparentemente têm papel importante no hospedeiro celular, como para evasão do sistema imune do hospedeiro (V'kovski, 2021; Santos-López, 2021).

1.3. Sintomas da COVID-19

Segundo a OMS os sintomas mais comuns da covid são: febre, tosse, cansaço e perda de paladar ou olfato. E os sintomas menos comuns são dor de garganta, dor de cabeça, dores, diarreia, erupções na pele ou descoloração nos

dedos e olhos vermelhos ou irritados. Os sintomas mais graves são, falta de ar, perda de fala, confusão mental e dor no peito. E as recomendações são que, em caso de sintomas leves, o tratamento seja realizado em casa e em casos graves o paciente seja encaminhado a uma unidade de saúde. Os sintomas levam aproximadamente uma semana para se manifestarem. Qualquer pessoa pode ter um agravamento da infecção, porém os grupos mais suscetíveis são os de mais de 60 anos e pessoas que apresentem algum problema de saúde pré-existente como hipertensão, diabetes, obesidade e imunossupressão. As pessoas não vacinadas também têm maior risco de agravamento em comparação com as vacinadas. Algumas pessoas também podem exibir o que se chama de COVID longa, caracterizada pela persistência dos sintomas por longos períodos após a infecção. Crianças, em casos raros, podem desenvolver uma síndrome inflamatória grave após a infecção (WHO, 2024).

1.5 Histórico e taxonomia da dengue

Os primeiros relatos de epidemias de possíveis infecções por dengue foram em 1779 e 1780, nos continentes da Ásia, África e América. Porém, o registro mais antigo de uma doença clinicamente compatível com a dengue foi encontrado em uma enciclopédia chinesa datada da Dinastia Chin (265 a 420 EC) e, naquele momento, já havia uma relação ente a transmissão da doença com insetos voadores associados à água. Os surtos de dengue eram pouco frequentes, até a Segunda Guerra Mundial que promoveu um impacto ecológico significativo a ponto de criar as condições para a proliferação do vírus. O aumento da transmissão provocado pela proliferação dos vetores, proporcionou o ambiente favorável para a co-circulação de múltiplos sorotipos do vírus da dengue nas cidades endêmicas levando ao surgimento da febre hemorrágica da dengue (FHD). Na década de 1970 a FHD era a principal causa de hospitalizações e mortes de crianças no Sudeste Asiático. Ainda na década de 70 a dengue foi reintroduzida nas ilhas do pacífico e nas américas houve um aumento da epidemia devido ao interrompimento do programa de erradicação do vetor. Com a introdução de outros sorotipos de dengue nas Américas e a hiperendemicidade adquirida em alguns países, uma epidemia de casos de FHD foi observada até 1997, onde 24 países americanos confirmaram casos de FHD em laboratório (Gubler, 1998).

Hoje em dia a dengue é endêmica de mais de 100 países de regiões tropicais e subtropicais. Acredita-se que, por ano, o vírus da dengue (DENV) infecte em 105 milhões de indivíduos em todo o mundo e, dentre eles, 4 milhões de infecções sejam sintomáticas e precise de hospitalização. A maior parte dos casos, 58%, ocorrem no Sul e Sudeste Asiático, 26% são provenientes da África Subsariana e 16% na América Latina. A previsão é de que temperatura média diurna e noturna e suas variações sazonais, variações sazonais anuais e semestrais de precipitação, refletância no infravermelho médio, alta da natalidade e concentração populacional contribuem para o aumento da carga da dengue nos próximos anos (Cattarino, 2020). A dengue também tem um alto custo econômico, estima-se que anualmente as infecções pelo DENV represente uma despesa de 8,9 bilhões de dólares (IC 95%

3,7 mil milhões – 19,7 mil milhões), sendo US\$ 1,73 bilhão o custo para as regiões da América Latina e Caribe (Shepard, 2016).

O DENV faz parte da família Flaviviridae, do gênero *Orthoflavivirus*, que abriga muitas das principais doenças transmitidas por artrópodes para humanos, como Zika, Vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite japonesa, febre amarela e outros. Mais recentemente, a espécie do vírus da dengue foi chamada de *Orthoflavivirus denguei* pelo ICTV (ICTV, 2022).

1.6 Infecção por dengue

A dengue é transmitida para os humanos durante o repasto sanguíneo da fêmea do mosquito do gênero *Aedes* (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*). Em ambiente urbano os hospedeiros dos vírus são os humanos e os mosquitos do gênero *Aedes*, seu vetor. Existem quatro sorotipos de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) geneticamente distintos. O DENV leva de 4 a 7 dias como período de incubação, causando, na maioria das vezes, infecção assintomática. As manifestações clínicas podem variar, de acordo com o sistema de classificação da OMS de 2009, as pessoas infectadas pelo DENV são classificadas como portadores de dengue, dengue com sinais de alerta e dengue grave. A classificação anterior, de 1997, definia os casos de dengue como febre da dengue (DF), febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD), porém para facilitar o diagnóstico e incluir um espectro mais amplo de condições relacionadas a dengue foi estabelecida a nova classificação (Paz-Bailey, 2024).

No momento do repasto sanguíneo o vírus é provavelmente inoculado na derme e na epiderme e pode também cair direto na corrente sanguínea. As células permissivas para o DENV já são infectadas logo após a inoculação. As proteínas salivares do mosquito aumentam a quantidade de células da resposta inata, às atraindo para o local da inoculação, onde o vírus já é capaz de infectar queratinócitos, fibroblastos, células de Langerhans e macrófagos. Pela falta de modelos animais para se estudar a infecção da dengue em laboratórios, ainda não se sabe ao certo qual ou quais os receptores das células são utilizados pelos vírus para entrada na célula sem ser pela entrada dependente de anticorpos, característica da reinfeção (King, 2020).

Se acredita que a reinfeção pelo vírus da dengue leva ao aumento dependente de anticorpos (ADE), pois a infecção primária leva a produção de anticorpos não ou subneutralizantes, que facilitam a entrada e replicação do DENV nas células alvo. Essa condição resulta em maiores títulos virais, levando a maior circulação da proteína NS1 e a ativação imunológica. Jesse J Waggoner, em um estudo em 2020, forneceu evidências de casos de ADE em casos de dengue em humanos, demonstrando que o título de anticorpos anti-DENV pré-infecção, num nível baixo a intermediário, está relacionado com uma maior carga viral e, conseqüentemente, com a gravidade da doença.

O vírus da dengue também é um vírus de RNA fita simples de sentido positivo com aproximadamente 11 kb de tamanho, que fica no nucleocapsídeo, cercado por uma bicamada lipídica, onde ficam as proteínas da membrana viral (M) e a glicoproteína do envelope (E). A glicoproteína é a responsável por se ligar às células alvos, determinando a especificidade do vírus. Depois da ligação com o hospedeiro o vírus é internalizado por endocitose. O pH ácido dos endossoma leva a mudanças conformacionais na proteína do envelope, levando a trimerização da proteína que vai promover a fusão da membrana endossomal com a membrana do vírus e então o genoma viral é liberado dentro do citoplasma da célula hospedeira. O genoma é traduzido no retículo endoplasmático rugoso (ER), produzindo uma poliproteína de aproximadamente 3400 aminoácidos. A poliproteína será clivada por proteases da célula e do vírus, em 3 proteínas estruturais e 7 não estruturais. É formado então um complexo proteico para replicação viral (RC). O complexo é formado pela NS5 RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp), proteínas não estruturais acessórias, RNA⁺ viral e, provavelmente, por fatores da célula infectada. São então produzidos RNA⁻ que vão servir de moldes para produção de novas fitas de RNA⁺. As novas fitas de RNA ou se ligam aos ribossomos, para iniciar um novo ciclo de tradução, ou formarão novos vírions recém produzidos. A nova partícula viral precisa passar pelo complexo de Golgi para completar a sua maturação, para depende da glicosilação das proteínas da membrana e da clivagem do precursor da proteína M (prM). A prM forma um complexo com a proteína E (prM-E) que impede a mudança conformacional da proteína de envelope para sua forma fusogênica, durante o processo de saída do vírus. Depois da quebra da proteína prM, o fragmento prM é liberado, a proteína E forma complexos heterodímeros e o vírus maduro sai da célula infectada (Bartenschlager, 2008).

1.7. Sintomas da dengue

Os sintomas iniciais da DF são semelhantes ao da gripe comum, com febre, náusea, mialgia e dor de cabeça, podendo também apresentar artralgia, vômitos, desconforto abdominal e erupções cutâneas. A forma grave da dengue é caracterizada por vazamento de plasma, hemorragia e choque. Os sinais e alertas da dengue são hepatomegalia, dor abdominal, sangramento de mucosas e rápida queda das plaquetas e aumento no hematócrito. O choque acontece com a diminuição do volume plasmático, ocorrendo uma hemoconcentração, seguido pelo aumento da pressão diastólica e estreitamento da pressão de pulso, na tentativa de manter a circulação de sangue nos órgãos, levando a má perfusão periférica. Durante a fase crítica da dengue grave vários episódios de choque podem acontecer, havendo a necessidade de reanimação do paciente e pode levar a falência múltipla dos órgãos (Paz-Bailey, 2024; Palanichamy Kala, 2023).

A complicação da dengue pode estar relacionada com a idade, nos dois extremos. Em jovens com menos de 18 anos a permeabilidade vascular e a redução da capacidade de homeostase celular podem ser fatores que levam a uma

complicação da infecção. De acordo com um estudo ocorrido no Vietnã, onde foram analisados os dados de 75 mil pacientes pediátricos internados com dengue, os pacientes mais jovens, com idade menor que 5 anos, correm mais risco de morte e de morte associada a SCD, e as pacientes do sexo feminino foram a maioria dos casos com SCD, apesar de a maioria dos pacientes serem do sexo masculino (Anders, 2011). Em idosos fatores como comorbidades e envelhecimento vascular podem influenciar na gravidade da doença. A presença de anticorpos anti-DENV pré-infecção, também é considerada um fator de risco para o agravamento da doença (Waggoner, 2020).

Apesar da maioria dos pacientes se recuperarem, a dengue tem uma taxa considerável de mortes. Por isso é importante se reconhecer logo no início os pacientes que podem evoluir para as formas mais graves. A concentração da proteína viral NS1, no sangue de pacientes, durante a fase aguda da doença acompanhada de uma alta viremia já foi associada aos quadros mais graves de dengue (Libraty 2002). Trombocitopenia também é uma característica da dengue com sinais de alerta e a queda rápida e progressiva das plaquetas tem sido associada a casos graves de dengue. Outros potenciais marcadores são níveis baixos de albumina sérica e altas quantidades de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (Paz-Bailey, 2024).

2. REFERÊNCIAS

ANDERS, K. L. et al. Epidemiological Factors Associated with Dengue Shock Syndrome and Mortality in Hospitalized Dengue Patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 1, p. 127–134, 5 jan. 2011.

BARTENSCHLAGER, R.; MILLER, S. Molecular aspects of Dengue virus replication. **Future Microbiology**, v. 3, n. 2, p. 155–165, abr. 2008.

CATTARINO, L. et al. Mapping global variation in dengue transmission intensity. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 528, 29 jan. 2020.

COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: <<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>>.

COVID-19 vaccines | WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: <<https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>>.

CSR. **Severe acute respiratory syndrome.** Disponível em: <<https://www.emro.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome/introduction.html>>.

Doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-covid-19>>.

DROSTEN, C. et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1967–1976, 15 maio 2003.

GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 1–9, 2 mar. 2020.

GUBLER, D. J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480–496, 1 jul. 1998.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 5 out. 2021.

KING, C. A.; WEGMAN, A. D.; ENDY, T. P. Mobilization and Activation of the Innate Immune Response to Dengue Virus. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 3 nov. 2020.

KSIAZEK, T. G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 20, p. 1953–66, 2003.

LI, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. **Annual Review of Virology**, v. 3, n. 1, p. 237–261, 29 set. 2016.

LIBRATY, D. H. et al. High Circulating Levels of the Dengue Virus Nonstructural Protein NS1 Early in Dengue Illness Correlate with the Development of Dengue Hemorrhagic Fever. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 8, p. 1165–1168, 15 out. 2002.

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))>.

MONICA PALANICHAMY KALA; ST, A. L.; RATHORE, S. Dengue: Update on Clinically Relevant Therapeutic Strategies and Vaccines. **Dengue: Update on Clinically Relevant Therapeutic Strategies and Vaccines**, v. 15, n. 2, p. 27–52, 18 abr. 2023.

OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>>.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. **Le Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 1, p. 3–5, 1 mar. 2020.

S, B. et al. **The Global Distribution and Burden of Dengue**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563266/>>.

SANTOS-LÓPEZ, G. et al. SARS-CoV-2: basic concepts, origin and treatment advances. **Gaceta de México**, v. 157, n. 1, 3 jun. 2021.

SHEPARD, D. S. et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 8, p. 935–941, ago. 2016.

SIMMONS, C. P. et al. Dengue. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 15, p. 1423–1432, 12 abr. 2012.

SNIJDER, E. J.; DECROLY, E.; ZIEBUHR, J. The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. **Coronaviruses**, v. 96, p. 59–126, 2016.

SONG, Z. et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 59, 14 jan. 2019.

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 1–16, 28 out. 2020.

WAGGONER, J. J. et al. Antibody-Dependent Enhancement of Severe Disease Is Mediated by Serum Viral Load in Pediatric Dengue Virus Infections. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 221, n. 11, p. 1846–1854, 1 abr. 2020.

WALKER, P. J. et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). **Archives of Virology**, v. 166, n. 9, p. 2633–2648, 6 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus Disease (COVID-19)**. Disponível em:

<[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))>.

YIN, Y.; WUNDERINK, R. G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. **Respirology**, v. 23, n. 2, p. 130–137, 20 out. 2017.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 8 nov. 2012.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, 24 jan. 2020.

PAZ-BAILEY, G. et al. Dengue. **The Lancet**, v. 403, n. 10427, 1 jan. 2024.

3. ARTIGO CIENTÍFICO (MANUSCRITO)

O manuscrito será formatado para posterior submissão à revista *Mémoires do Instituto Oswaldo Cruz*

Coinfecções por COVID-19 e dengue, relatadas em países da América Latina, entre 2020 e 2024: uma revisão sistemática

Regina Helena Bastos ¹, Renato Antonio dos Santos Oliveira¹

¹ Laboratório de Imunologia e Hematologia (LABIMH), Departamento de Fisiologia e Hematologia (DFP), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal da Paraíba (UFPB, Campus 1), Cidade Universitária s/n, Castelo Branco, 58051-900, João Pessoa, PB, Brasil

RESUMO

Objetivo: identificar as manifestações associadas a coinfeção por COVID-19 e dengue, em casos relatados na América Latina entre 2020 e 2024. **Métodos:** revisão sistemática descritiva, seguindo as recomendações estabelecidas pelo PRISMA, realizada nas bases de dados PubMed e BVS, com termos de busca relacionados a COVID-19, dengue e países da América Latina, concluídas em abril de 2024. **Resultados:** foram incluídos 22 estudos, de cinco países, com 176 casos relatados de coinfeção por SARS-CoV-2 e DENV. O Brasil foi o país com maior número de casos, com 69 pacientes coinfectados. Os principais sintomas registrados foram febre, cefaleia, mialgia, artralgia, diarreia, dispneia, odinofagia, vômitos, sintomas respiratórios e erupções cutâneas. **Discussão:** Uma grande semelhança entre a infecção por COVID-19 e por dengue foi observada neste estudo, demonstrando a necessidade de teste laboratoriais precisos para o diagnóstico correto, que associado a identificação precoce dos sinais de gravidade, podem fazer uma diferença significativa na melhora do prognóstico da doença.

Palavras-chave: COVID-19; Dengue; América Latina; Coinfeção.

1. INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 foi identificado e caracterizado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (China CDC). (1) O vírus da COVID-19 é um vírus de RNA de sentido positivo, que faz parte do gênero Betacoronavirus, da família Coronaviridae, e está incluído na espécie Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave (2).

O SARS-CoV-2 rapidamente se espalhou pelo mundo e em janeiro de 2020 a OMS declarou o surto do novo tipo de vírus (3). Entre dezembro de 2019 e agosto de 2023 mais de 760 milhões de casos de COVID-19 e 6,9 milhões de mortes foram notificadas em todo o mundo. Nas Américas foram 193 milhões casos e 2,9 milhões de mortes notificadas. Números alarmantes, que na realidade podem ser ainda maiores (4).

Nos países da América Latina, além da pandemia de covid, também se é enfrentada a endemia de dengue. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO) entre 2020 e 2023 mais de 10 milhões de casos de dengue foram notificados nas Américas. Em 2024, de janeiro a abril, 4,8 milhões de suspeitas de dengue foram notificadas, destas, 2 milhões foram confirmadas em laboratório, 4 mil foram casos de dengue severa e 1.733 mortes foram registradas (0,037%) (5).

A dengue é uma doença transmitida através da picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, infectado, e a COVID-19 é uma doença respiratória transmitida de pessoa para pessoa, por partículas virais espalhadas no ar, e ambas são uma grande preocupação para países tropicais que precisam lidar com a cocirculação dos vírus, em seus territórios. Ambas as infecções têm quadros clínicos iniciais semelhantes, o que é um problema, visto que o atraso do diagnóstico pode levar ao agravamento de ambas as infecções (7). A cocirculação pode também levar à coinfeção e ainda precisamos de estudos para entender a associação das duas doenças. Relatos de casos de coinfeção já apareceram de vários lugares do mundo, principalmente das regiões tropicais, que são hiperendêmicas para dengue.

A cocirculação e coinfeção de COVID-19 e arboviroses também impactam significativamente o sistema de saúde e suas diversas áreas de atuação. Como laboratórios, atendimento primário, hospitalização e vigilância sanitária. A precarização dos atendimentos, falta de insumos, sobrecarga de serviços e o acometimento dos profissionais da saúde por infecções virais afetam a capacidade de suporte do sistema de saúde de um país (6).

Frente a toda problemática de surtos concomitantes de COVID-19 e dengue em vários países do mundo, incluindo o Brasil, o objetivo deste estudo é identificar as manifestações clínicas e laboratoriais associadas às formas graves durante a coinfeção entre COVID-19 e dengue em casos relatados na América Latina.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura que segue as recomendações estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (8).

Primeiro foi identificado o tema desejado para o estudo, depois foi definido os termos de busca e as bases de dados utilizadas e em seguida os critérios de elegibilidade. E com o objetivo de avaliar os casos publicados de coinfeção por COVID-19 e dengue em países da América Latina, foram escolhidos estudos com quaisquer desenho de estudo, que envolvessem seres humanos, sem restrição de idade e sexo, que documentassem casos de coinfeção por covid e dengue, confirmados em laboratório e sem restrições de idioma. Não foram incluídas revisões de literatura. O espaço de tempo escolhido foi de Janeiro de 2020 até Março de 2024.

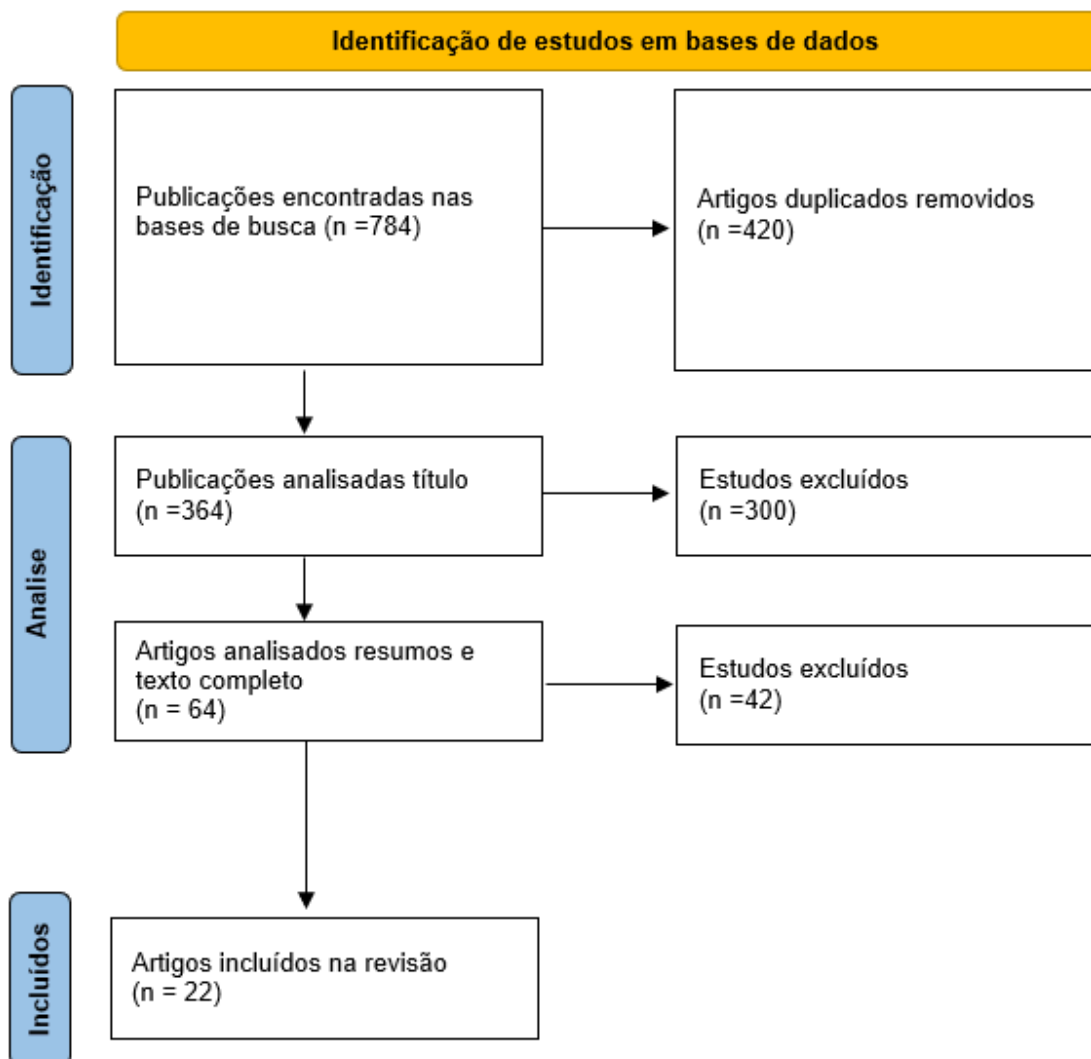
As bases de dados utilizadas foram o PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos de busca foram "COVID-19", "SARS-COV-2", "Dengue", "DENV", "Coinfeção", "Brasil", "Colômbia", "Peru", "México" e "Argentina". As buscas foram concluídas dia 1 de Abril de 2024.

A seleção e triagem dos artigos encontrados, após as buscas nas bases de dados, foram feitas com o auxílio da plataforma Rayyan AI (<https://new.rayyan.ai/>). Inicialmente foram identificados e excluídos os artigos duplicados. Então os estudos foram selecionados pela análise dos títulos e resumos, selecionando aqueles que atendiam aos critérios de inclusão. Por fim foi feita a leitura do texto completo, como uma última análise para a inclusão do artigo no banco de dados.

Para a extração dos dados foi feito um formulário, com as variáveis: Autor, título, ano de publicação, país, número de coinfeções, sexo, idade, comorbidades, método de diagnóstico, sintomas, achados laboratoriais, desfecho dos casos e extras. Os dados foram apresentados de forma descritiva em tabelas, para posterior análise.

3. RESULTADOS

No total foram achados 784 publicações, nas bases de dados PubMed e BVS. Destes, 420 foram identificados como duplicados, após a exclusão 364 artigos sobraram para serem triados e selecionados. No final 22 artigos cumpriram os requisitos para participar do presente estudo (9-30).



Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Os 22 artigos selecionados descreveram 176 casos de coinfeção por SARS-COV-2 e DENV, em 5 países da América Latina - Brasil (12; 15; 17; 20; 21; 24; 27; 28); Colômbia (9; 10; 11; 29); México (14; 16; 19; 23; 30); Argentina (13; 22; 25; 26); e Peru (18). O País com maior número de coinfeções foi o Brasil com 69 casos, seguido pelo Peru com 50 casos, Colômbia com 23 casos, México com 18 casos e, por último, a Argentina com 16 casos. Dos 176 casos, 28 vieram a óbito (15,9%).

Todos os estudos usaram RT-PCR (9-30) para diagnosticar a Covid-19, foram detectados IgM, IgG e IgA (10; 14; 18; 19; 24) e em um dos casos foi feito diagnóstico tomográfico. Para o diagnóstico de dengue os estudos utilizaram a detecção da proteína NS1 (9; 10; 11; 13; 14; 15; 17; 18; 19; 21; 22; 23; 24; 26; 27;

28), detecção de IgM e IgG (9-15; 17; 18; 21; 23; 24; 26-29), também foi utilizado RT-PCR (9; 10; 12; 13; 14; 16; 20; 21; 23; 24; 25; 29; 30) e um ensaio de PRNT (19). Quatro estudos identificaram o sorotipo, foram cinco casos de DENV 1 e dois casos de DENV 2.

Na tabela I foram descritos todos os sintomas citados nas publicações contidas neste estudo. Os principais sintomas encontrados foram febre (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30), cefaleia (9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 30), mialgia (9, 11, 13, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 30), artralgia (9, 11, 14, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 30), tosse (9, 10, 11, 12, 14, 15, 24, 26, 27, 28, 29, 30), diarreia (9, 10, 11, 17, 20, 23, 24, 25, 27, 28), dispneia (9, 10, 11, 12, 14, 20, 25, 27, 28, 29), odinofagia (10, 11, 12, 16, 17, 22, 23, 30), vômitos (10, 11, 17, 21, 23, 24, 30), sintomas respiratórios (desconforto, insuficiência, dificuldade e esforço) (9, 10, 13, 15, 16, 17) e erupções cutâneas (12, 13, 21, 25, 29, 30).

Tabela I: descrição de sintomas clínicos das coinfeções por COVID-19 e dengue, relatados em países da América Latina

| Autor | Sintomas clínicos |
|---------------------------------|--|
| Acosta-Pérez T et al. (9) | Febre, diarreia, dispneia, astenia, mialgia, artralgia, tosse seca, dispneia, astenia, dor retroorbital, cefaleia fronto parietal, taquipneia, taquicardia, cianose, níveis alterados de consciência, estertores difusos e esforço respiratório. |
| Agudelo Rojas OL et al. (10) | Febre, diarreia, odinofagia, vômitos, tosse carregada, dispneia, desconforto respiratório progressivo e infiltrados intersticiais em ambos os campos pulmonares. |
| Agudelo-Rojas OL et al. (11) | Febre, diarreia, vômito, náusea, fadiga, mialgia, artralgia, tosse, cefaleia, dispneia; odinofagia, dessaturação de oxigênio, congestão nasal, expectoração, ageusia, e dor no peito. |
| Bicudo N et al. (12) | Febre, odinofagia, anosmia, ageusia, cefaleia frontal, tosse seca, dispneia leve; saturação 94% e erupções cutâneas eritemato papulosa difusas e pruriginosas. |
| Carosella LM et al. (13) | Febre, cefaleia, sintomas respiratórios, sintomas de infecção do trato respiratório inferior, pneumonia viral, infiltração no tórax, erupção cutânea e mialgia. |
| Del Carpio -Orantes et al. (14) | Febre, artralgia, cefaleia, tosse e dispneia. |
| Estofolete CF et al. (15) | Febre, mialgia, cefaleia, dor retroorbitária, tosse seca, paralisia súbita do membro superior direito, insuficiência respiratória e saturação de oxigênio de 89%. |
| Perez-Mendez MJ et al (16) | Febre, cefaleia, astenia, fraqueza muscular, odinofagia, petéquias na face, axilas e membros inferiores, desidratação, desconforto respiratório e saturação de oxigênio de 90%. |
| Machado Et al. (17) | Febre, mialgia, artralgia, cefaleia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, astenia, tosse, coriza, congestão nasal, odinofagia e dificuldade respiratória. |
| Mejía-Parra JL et al. (18) | Febre alta, artralgia, dor retro ocular; cefaleia, dor lombar, dor abdominal, hipotermia, sonolência e petéquias nas extremidades e abdômen. |
| Pontes RL et al. (20) | Febre, mialgia, diarreia, ageusia e dispneia leve. |
| Quental KN et al. (21) | Febre, calafrios, cefaleia, mialgia, artralgia, vômitos, mal-estar; astenia e erupções cutâneas. |
| Radisic MV et al. (22) | Febre, artralgia, mialgia, cefaleia, astenia e odinofagia. |

- Reyes-Ruiz JM et al. (23) Febre, artralgia, mialgia, cefaleia, odinofagia, dor torácica, diarreia, vômitos, náuseas, eritema e petéquias.
- Rodrigues JC et al. (24) Febre, tosse, coriza, cefaleia, mialgia, artralgia, fadiga, náuseas, vômitos e diarreia.
- Rosso MV et al. (25) Diarreia, dor abdominal, cefaleia, dor retroorbital, artralgia, dispneia, erupção cutânea subfebril pruriginosa, dor torácica inespecífica, e erupção cutânea generalizada e não esbranquiçada, com petéquias.
- Salvo CP et al. (26) Febre, dor corporal e tosse seca.
- Schulte HL et al. (27) Febre, dispneia, tosse seca e diarreia.
- Teotônio MSN et al. (28) Febre, tosse, dispneia, odinofagia e anosmia.
- Villamil-Gómez WE et al. (29) Febre alta, calafrios, prurido, artralgia, mialgia, dor dorso-lombar, astenia, adinamia, dispneia, tosse seca, e erupções cutâneas.
- Zepeda-Carrillo EA et al. (30) Febre, tosse seca, cefaleia, vômitos, odinofagia, mialgia, artralgia, epistaxe; coriza e erupção eritemato-puntiforme difusa.
-

Tabela II: descrição de comorbidades de pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue.

| Autor | Comorbidades |
|--------------------------------|--|
| Acosta-Pérez T et al. (9) | Hipertensão. |
| Agudelo Rojas OL et al. (10) | Hipertensão, obesidade e diabetes mellitus mal controlada. |
| Agudelo-Rojas OL et al. (11) | Obesidade, hipertensão, diabetes, doença renal crônica, câncer, doença cardíaca, doença auto-imune e doença cerebrovascular. |
| Carosella LM et al. (13) | Obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, tabagismo, diabetes e cirrose. |
| Del Carpio-Orantes et al. (14) | Diabetes, doença renal, lúpus, etilismo e alergias. |
| Estofolete CF et al. (15) | Hipertensão e obesidade. |
| Machado Et al. (17) | Hipertensão, diabetes, outros. |
| Mejía-Parra JL et al. (18] | Hipertensão e diabetes. |
| Quental KN et al. (21) | Sedentarismo, obesidade, esteatose hepática e resistência à insulina. |
| Rosso MV et al. (25) | Tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica. |
| Salvo CP et al. (26) | HIV positivo não tratado. |
| Schulte HL et al. (27) | Diabetes, hipertensão, hipopituitarismo, tumor hipofisário e insuficiência adrenal. |

Tabela III: descrição dos exames de imagens de pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue.

| Autor | Exames de imagem: |
|--------------------------------|---|
| Acosta-Pérez T et al. (9) | Caso 1: Foi realizada tomografia computadorizada do tórax que mostrou imagens dispersas de vidro fosco , nos dois campos pulmonares, com 50% de comprometimento pulmonar. Caso 2: Foi realizada uma radiografia do tórax que mostrou múltiplas radiopacidades de ocupação intersticial e distribuição periférica. |
| Agudelo Rojas OL et al. (10) | Caso 1: Radiografia do tórax, sem alterações. Caso 2: Foram realizadas radiografias e uma angiotomografia computadorizada do tórax. Apresentando infiltrados intersticiais em ambos os campos pulmonares e tromboembolismo pulmonar agudo, sinais de hipertensão pulmonar secundária e alterações pulmonares sugestivas de pneumonia. |
| Bicudo N et al. (12) | Foi realizada tomografia computadorizada do tórax, mostrando poucas opacidades em vidro fosco periféricas e bilaterais. |
| Carosella LM et al. (13) | Dos 13 pacientes incluídos no estudo, cinco apresentaram opacidades em vidro fosco consistentes com pneumonia viral na tomografia computadorizada. Dois pacientes apresentaram infiltrados bilaterais em exames de radiografia ou tomografia computadorizada. |
| Del Carpio-Orantes et al. (14) | Imagens radiológicas mostraram infiltrados subpleurais extensos. |
| Estofolete CF et al. (15) | Foi realizada uma tomografia computadorizada do pulmão, revelando áreas extensas de atenuação difusa em vidro fosco. Foi também feita tomografia computadorizada de crânio que mostrou uma lesão hipodensa extensa no lado esquerdo do cérebro, que infere lesão vascular isquêmica subaguda e edema com efeito compressivo e desvio da linha média do cérebro. |
| Perez-Mendez MJ et al (16) | Tomografia no cérebro que apresentou edema cerebral. Um ecocardiograma detectou ectasia de coronária direita e derrame pericárdico, sem comprometimento hemodinâmico. E uma radiografia do tórax mostrou congestão pulmonar, cardiomegalia e hepatomegalia. |
| Radisic MV et al. (22) | Radiografia do tórax, mostrando um infiltrado no lobo inferior direito. E uma tomografia computadorizada do tórax, sem patologia no pulmão. Foi observada uma esplenomegalia leve. |
| Reyes-Ruiz JM et al. (23) | Duas tomografias computadorizadas do tórax, sem anormalidades, porém foi observado um aumento acentuado do fígado e do baço. |
| Rosso MV et al. (25) | Radiografia e tomografia computadorizada do tórax, sem sinais de pneumonia. |
| Salvo CP et al. (26) | Radiografia do tórax, sem sinais de anomalias pulmonares. |

| | |
|--------------------------------|---|
| Teotônio MSN et al. (28) | Tomografia computadorizada de alta resolução, detectou comprometimento pulmonar. |
| Villamil-Gómez WE et al. (29) | Tomografia computadorizada, mostraram opacidades reticulares bilaterais em vidro fosco e consolidações irregulares, compatível com COVID-19. Ecocardiograma, sem anormalidades. |
| Zepeda-Carrillo EA et al. (30) | Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax que revelou infiltrados basais sem convergência. |

Tabela IV: descrição dos achados laboratoriais em pacientes coinfectados por COVID-19 e dengue.

| Autor | Achados laboratoriais |
|---------------------------------|--|
| Acosta-Pérez T et al. (9) | <p>Caso 1: Leucopenia ($3100/\text{mm}^3$), linfopenia ($410/\text{mm}^3$, 10%), trombocitopenia ($47 \times 10^3/\text{mm}^3$), hematócrito (48%). D-dímero (639 ng/mL), AST (48 U/L), proteína C reativa (PCR) (9 mg/dL) e HDL (494 U/L) elevados.</p> <p>Caso 2: Leucopenia ($2180/\text{mm}^3$), linfocitopenia ($269,48/\text{mm}^3$, 13,6%) e trombocitopenia ($70 \times 10^3/\text{mm}^3$). D-dímero (1475 ng/mL), AST (64 U/L), proteína C reativa (PCR) (49,8 mg/dL) e HDL (989 U/L) elevados. Creatinina sérica elevada (1,9 mg/dL).</p> |
| Agudelo Rojas OL et al. (10) | <p>Caso 1: Trombocitopenia ($76 \times 10^3/\text{ml}$) e leucopenia (1560 células/ml), 57,8% neutrófilos, 33,4% linfócitos sem hemoconcentração. AST (666 U/L), ALT (516 U/L), D-dímero elevado (0,648 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Posteriormente houve piora da trombocitopenia e leucopenia e linfocitose atípica gradual;</p> <p>Caso 2: Trombocitopenia (138×10^3 células/μl), leucocitose (15.760 células/ml), 90% neutrófilos com linfopenia (6,20%). Transaminases elevadas (ALT 1507,4 UI e AST 3049,7 UI), D-dímero elevado (44.066 $\mu\text{g}/\text{ml}$).</p> |
| Bicudo N et al. (12) | <p>Leucopenia ($2.260/\text{mm}^3$), linfopenia ($497/\text{mm}^3$), trombocitopenia ($143.000/\text{mm}^3$) e D-dímero elevado (3.986 ng/mL), PCR (16 mg/L), ALT (60 U/L), AST (40 U/L) e ferritina (559 ng/mL). Depois se observou piora da leucopenia, aparecimento de linfócitos atípicos, piora da trombocitopenia e elevação progressiva das aminotransferases.</p> |
| Carosella LM et al. (13) | <p>Leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e níveis anormais de AST e ALT.</p> |
| Del Carpio -Orantes et al. (14) | <p>Leucopenia, linfopenia e trombocitopenia.</p> |
| Estofolete CF et al. (15) | <p>Hematócrito 45,8%, leucócitos 5.370 células/mm^3 e trombocitopenia ($89.000/\text{mm}^3$), AST (74U/L), ALT (83 U/L), D-dímero (5,85 $\mu\text{g}/\text{ml}$) e PCR (9,51 mg/dl).</p> |
| Perez-Mendez MJ et al (16) | <p>Trombocitopenia grave ($15.000/\mu\text{L}$), hemoglobina baixa, eritrócitos baixos, hematócritos baixos, leucócitos elevados, linfopenia ($1260/\mu\text{L}$), anemia, hiperferritinemia.</p> |
| Machado et al. (17) | <p>Leucopenia, linfocitopenia e trombocitopenia.</p> |
| Mejía-Parra JL et al. (18) | <p>Trombocitopenia.</p> |
| Quental KN et al. (21) | <p>Caso 1: hemoconcentração, trombocitopenia ($147.000/\text{mm}^3$) e níveis elevados de PCR (18,2 mg/L), de AST (92 U/L) e de ALT (67 U/L);</p> |

Caso 2: trombocitopenia ($135.000/\text{mm}^3$) e níveis elevados de PCR (35 mg/L), de AST (75 U/L) e de ALT (75 U/L).

- Radisic MV et al. (22) Linfócitos (inicialmente 14%, subindo para 38% depois), PCR (10,8 mg), ferritina (inicialmente 444 ng/mL e 1200 ng/mL posteriormente), trombocitopenia ($108.100/\text{mm}^3$), D-dímero (430 ng/mL), ALT (inicialmente 60 U/L e 51 U/L posteriormente), AST (inicialmente 36 U/L e 85 U/L posteriormente), HDL (207 U/L inicialmente e 507 U/L posteriormente).
- Reyes-Ruiz JM et al. (23) Leucopenia, linfocitopenia e trombocitopenia. Níveis elevados de AST e ALT.
- Rosso MV et al. (25) Trombocitopenia.
- Salvo CP et al. (26) Leucopenia ($3800/\text{mm}^3$), 44% de neutrófilos e 44% de linfócitos, trombocitopenia (116 000 plaquetas/ml).
- Schulte HL et al. (27) 6 casos de trombocitopenia.
- Teotônio MSN et al. (28) Níveis de ALT, AST e HDL elevados e níveis de glicose elevados.
- Villamil-Gómez WE et al. (29) Leucocitose (4.000 células/mL), 35% de neutrófilos, 18% de linfócitos, trombocitopenia ($120.000/\text{mL}$), PCR (7 mg/l), HDL (700 U/L), ferritina (650 mcg/mL), D-dímero elevado (5.175 ng/mL), ALT (40 U/L) e AST (55 U/L).
- Zepeda-Carrillo EA et al. (30) Trombocitopenia, leucopenia e neutrofilia. AST (47 U/L), CK-MB (38,8 U/L), DHL (935 U/L), PCR (3,0 mg/dL) e procalcitonina (0,6 ng/mL).
-

4. DISCUSSÃO

Casos de coinfeção já foram relatados em todo mundo. Desde países da Ásia e América Latina, onde a dengue é endêmica, até países da Europa (31, 32). Países da América já sofriam com a pandemia de coronavírus no primeiro semestre de 2020, com o número de casos aumentando rapidamente e as primeiras mortes já confirmadas e, no mesmo período, surtos de dengue também aconteciam na região (33, 34, 35). A sobreposição epidemiológica leva a sobrecarga dos sistemas de saúde. O orçamento reduzido, falta de unidades de tratamento para acomodar os pacientes, falta de testes diagnósticos específicos, sobrecarga dos laboratórios e o acometimento dos profissionais de saúde pelo vírus foram problemas enfrentados por vários países e que ainda podem ser uma preocupação em casos de novas epidemias (33).

Como a dengue e a COVID-19 demandam tratamentos diferentes, quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico, mais fácil e eficaz é o manejo clínico, porém a semelhança dos sintomas de COVID-19 e dengue também é um obstáculo enfrentado pela população de países hiperendêmicos (36). As infecções por dengue e COVID-19 compartilham sintomas semelhantes como febre, dor de cabeça com dor retroorbital, mialgia, tosse, falta de ar, fadiga, diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal e alterações cutâneas (37). Nas publicações incluídas nesse estudo os principais sintomas encontrados nos pacientes coinfectados seguem a lógica do que já foi relatado na literatura, corroborando com a noção da similaridade entre as infecções.

A maioria dos casos de coinfeção apresentados neste estudo se deram em pacientes adultos, porém duas publicações relataram casos de coinfeção em pacientes pediátricos (16, 30). A dengue em crianças pode apresentar mais frequentemente tosse, vômito, dor abdominal, erupção cutânea, epistaxe, oligúria, trombocitopenia, hepatomegalia e choque, quando comparado com casos em pacientes adultos. Febre, mialgia, dor abdominal, petéquias, dor retro orbital e distensão abdominal também são característicos mais comuns de dengue em crianças (38). Na COVID-19, crianças tendem a apresentar sintomas leves, com um bom prognóstico. Os sintomas de infecção por coronavírus foram relatados mais leves que em adultos, onde os sintomas são febre, mialgia, fadiga, tosse, vômitos, diarreia, pneumonia e em casos graves pode haver hipóxia, dispneia, cianose central e até choque com falência múltipla dos órgãos. Os resultados laboratoriais variam de acordo com a gravidade da doença (39).

Em um dos casos documentados o paciente pediátrico, de 7 anos, apresentou complicações graves relacionadas a duas infecções, com acometimento de choque séptico secundários, complicações neurológicas e cardiovasculares, sintomas respiratórios e hepatomegalia (16). No segundo caso, o paciente de 9 anos, não apresentou agravamento das infecções (30). Ambos os casos corroboram o que já foi documentado de casos leves e graves tanto de dengue quanto de COVID-19 em crianças.

A dengue e a COVID-19 podem causar cardiomegalia. Na dengue, os sintomas cardíacos são incomuns, porém relevantes, pois o DENV pode infectar tecido cardíaco humano (40). Anomalias cardíacas são prevalentes em casos de infecção por SARS-CoV-2, e embora o vírus não leve geralmente a morte por complicações cardiológicas, pode levar a miocardites crônicas (41).

A linfopenia, níveis altos de D-dímero e, principalmente, a trombocitopenia estão associados a casos graves de COVID-19 (42). Na dengue o aumento de hematócrito e queda abrupta de plaquetas são sinais de alerta para a infecção (43). Ou seja, a trombocitopenia está presente tanto nos casos graves de COVID-19 quanto no de dengue com sinais de alerta e nos artigos documentos neste estudo quase todos apresentaram a trombocitopenia como um achado laboratorial.

O fígado é o órgão mais comumente envolvido na dengue, as características clínicas do acometimento do fígado na infecção por dengue é o aumento do órgão associado a elevação das transaminases (44). Os efeitos da infecção por dengue no fígado geralmente estão associados à febre da dengue, sendo assintomático na maioria dos casos, porém podem acompanhar os casos de infecção grave, podendo chegar à insuficiência hepática fulminante e os casos mais graves são mais comuns em crianças (44). Os níveis de AST e ALT são mais elevados nas formas mais graves da dengue e os valores de enzimas hepáticas são mais elevados nas fases mais graves da doença, porém níveis maiores de ALT são mais ligados a casos de acometimento do fígado do que os níveis de AST, visto que a ALT tem origem principalmente hepática, diferentemente da AST que pode vir de várias fontes (44). Nas infecções por coronavírus 2 é comum pacientes apresentarem exames hepáticos alterados. Níveis anormais das aminotransferases também estão associados ao acometimento do fígado na COVID-19, porém a lesão hepática significativa não é comum, mesmo nos casos graves de infecção por coronavírus (43).

Ainda não se tem consenso na literatura quanto a evolução clínica dos casos de coinfeção, visto que existem estudos que a coinfeção foi relacionada com infecções leves e bons prognósticos e em outros estudos a coinfeção levou ao agravamento das infecções e aumento da mortalidade (11).

Em muitos estudos de coinfeção, casos de reatividade cruzada, com falsos positivos, foram relatados (17, 45). Com a grande semelhança nos casos de COVID-19 e dengue, extensamente relatada neste estudo, a necessidade de testes diagnósticos precisos se faz extremamente necessário para que se possa ter um diagnóstico correto das infecções, associado aos sinais de gravidade, uma vez que a identificação desses sinais precocemente melhora o prognóstico da doença.

6. REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 24;382(8).
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* [Internet]. 2020 Mar 2;5(4):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
3. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2020. Available from: <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>
4. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. datadot. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
5. Dengue - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>
6. Vicente CR, Silva TCC da, Pereira LD, Miranda AE. Impact of concurrent epidemics of dengue, chikungunya, zika, and COVID-19. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2021;54.
7. Saavedra-Velasco M, Chiara-Chilet C, Pichardo-Rodriguez R, Grandez-Urbina A, Inga-Berrospi F. [Coinfection between dengue and covid-19: need for approach in endemic zones.]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 3];52–4. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-71638>
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal* [Internet]. 2021 Mar 29;372(71). Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
9. Acosta-Pérez T, Rodríguez-Yáñez T, Almanza-Hurtado A, Martínez-Ávila MC, Dueñas-Castell C. Dynamics of dengue and SARS-COV-2 co-infection in an endemic area of Colombia. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* [Internet]. 2022 May 15;8(1):12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35568905/>
10. Agudelo Rojas OL, Tello-Cajiao ME, Rosso F. Challenges of dengue and coronavirus disease 2019 coinfection: two case reports. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2021 Aug 30;15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8404025/>

11. Olga Lucia Agudelo-Rojas, David Esteban Rebellón-Sánchez, Julio Llanos Torres, Isabel Lucia Zapata-Vásquez, Rodríguez S, Sebastián Robles-Castillo, et al. Co-Infection between Dengue Virus and SARS-CoV-2 in Cali, Colombia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2023 Sep 6;109(3):536–41.
12. Bicudo N, Bicudo E, Costa JD, Castro JALP, Barra GB. Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020 Sep;24(5):452–4.
13. Carosella L, Pryluka D, Maranzana A, Barcan L, Cuini R, Freuler C, et al. Characteristics of Patients Co-infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Dengue Virus, Buenos Aires, Argentina, March–June 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2021 Feb 1;27(2):348–51.
14. Del Carpio-Orantes L, Mejía-Ramos SG, Aguilar-Silva A. COVID-19 and dengue coinfection in Veracruz, Mexico. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2022;50:102467. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180022/>
15. Estofolete CF, Machado LF, Zini N, Luckemeyer GD, Moraes MM, Dos Santos TMIL, et al. Presentation of fatal stroke due to SARS-CoV-2 and dengue virus coinfection. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2021 Mar 1;93(3):1770–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881018/>
16. Perez-Mendez Maria Jose, Paola ZS, Eduardo DG, Arturo O, Fernando BG. A case of coinfection of a pediatric patient with acute SARS-COV-2 with MIS-C and severe DENV-2 in Mexico: a case report. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2021 Oct 18;21(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8521498>
17. Machado MEA, Kimura E. Coinfection and cross-reaction of dengue and COVID-19: a case series analysis. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 3];e0243–3. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1406985>
18. Mejía-Parra JL, Aguilar-Martinez S, Fernández-Mogollón JL, Luna C, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ, et al. Characteristics of patients coinfecting with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and dengue virus, Lambayeque, Peru, May–August 2020: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021 Sep;43:102132.
19. Nunez-Avellaneda D, Villagómez FR, Villegas-Pineda JC, Barrios-Palacios J, Salazar Mal, Machain-Williams C, et al. Evidence of Coinfections between SARS-CoV-2 and Select Arboviruses in Guerrero, Mexico, 2020–2021. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022 Jan 24;
20. Pontes RL, de Brito BB, da Silva FAF, Figueredo MS, Correia TML, Teixeira AF, et al. Coinfection by SARS-CoV-2 and dengue virus in a dual viral circulation setting. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2020;37:101862. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858249/>

21. Quental KN, Leite AL, Feitosa A do NA, Oliveira ZNP de, Tavares LV de S, Tavares WG de S, et al. SARS-CoV-2 co-infection with dengue virus in Brazil: A potential case of viral transmission by a health care provider to household members. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2021;40:101975. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816963/>
22. Radisic MV, Piro MA, Mori I, Rotryng F, Santamarina JF. SARS-CoV-2 and Dengue virus Co-infection. A Case Report. *Le Infezioni in Medicina* [Internet]. 2020 Sep 1;28(3):416–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920578/>
23. José Manuel Reyes-Ruiz, Campuzano-Vences R, Juan Fidel Osuna-Ramos, Adrián L, Pérez-Méndez MJ, Crescencio González-González, et al. Case Report: Extrapulmonary Manifestations of COVID-19 and Dengue Coinfection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021 Aug 11;105(2):363–7.
24. Rodrigues JC, Familiar-Macedo D, Medeiros T, Carvalho FR, Almeida JR, Silva AA, et al. Assessment of threat of concurrent SARS-CoV-2 and DENV infection in the COVID-19 pandemic in Brazil in 2020: diagnostic and immunological findings. *Frontiers in Tropical Diseases*. 2023 Oct 18;4.
25. Rosso MV, Clemant T, Quiroga CAF, García S, Mulinaris EO. SARS-CoV-2 and dengue virus coinfection involving the skin of an Argentinian female. *International Journal of Women's Dermatology* [Internet]. 2021 Mar 11;7(5Part B):824–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948673/>
26. Salvo CP, Di Lella N, Solveyra López F, Hugo J, Gigena Zito J, Vilela A. [Dengue and SARS-CoV-2 coinfection in an HIV positive patient]. *Medicina* [Internet]. 2020;80 Suppl 6:94–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33481738/>
27. Heidi Luise Schulte, José Diego Brito-Sousa, Vinícius M, Luciana Anselmi Naves, Teles E, Mariana Sirimarco Fernandes, et al. SARS-CoV-2/DENV co-infection: a series of cases from the Federal District, Midwestern Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Jul 31;21(1).
28. Teotônio IMSN, de Carvalho JL, Castro LC, Nitz N, Hagström L, Rios GG, et al. Clinical and biochemical parameters of COVID-19 patients with prior or active dengue fever. *Acta Tropica* [Internet]. 2021 Feb 1;214:105782. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X20316958>
29. Villamil-Gómez WE, Rojas-Torres I, Perea-Vásquez LE, Collazos-Torres LA, Murillo-Moreno MA, Morales-Rudas JD, et al. SARS-CoV-2 and Dengue virus co-infection: A case from North Caribbean Colombia. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021 Sep;43:102096.
30. Zepeda-Carrillo EA, Soria Saavedra FM, Mercado Villegas MB, López Alvarado A, Regla-Nava JA, Torres-Valadez R. SARS-CoV-2 and Dengue Virus Coinfection in a Mexican Pediatric Patient: A Case Report from Early Molecular Diagnosis. *Pathogens (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022 Nov 16;11(11):1360. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36422612/>

31. Cruz Neto J, Maciel JM, Rodrigues LM, Pereira MLD, Silva KVLG da, Cavalcante EGR. Manifestações clínicas da coinfeção entre covid-19 e dengue em adultos: revisão integrativa. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*. 2022 Nov 11;12.
32. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Wangdi K. Clinical features and outcomes of COVID-19 and dengue co-infection: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Aug 2;21(1).
33. Lorenz C, Azevedo TS, Chiaravalloti-Neto F. COVID-19 and dengue fever: A dangerous combination for the health system in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 May;35:101659.
34. Navarro JC, Arrivillaga-Henríquez J, Salazar-Loor J, Rodriguez-Morales AJ. COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: Pushing strained health care systems over the edge. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Apr;101656.
35. Cardona-Ospina JA, Arteaga-Livias K, Villamil-Gómez WE, Pérez-Díaz CE, Katterine Bonilla-Aldana D, Mondragon-Cardona Á, et al. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *Journal of Medical Virology*. 2020 Jul 11;93(1):522–7.
36. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10223):507–13.
37. Henrina J, Putra ICS, Lawrensia S, Handoyono QF, Cahyadi A. Coronavirus Disease of 2019: a Mimicker of Dengue Infection? *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020 Jul 13;2(8):1109–19.
38. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, Standish K, Balmaseda A, Kuan G, et al. Early Clinical Features of Dengue Virus Infection in Nicaraguan Children: A Longitudinal Analysis. Lopes da Fonseca BA, editor. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012 Mar 6;6(3):e1562.
39. Tiruneh Tiyare F. Clinical Profile of Covid-19 in Children, Review of Existing Literatures. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Mar 13]; Volume 11:385–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518768/pdf/phmt-11-385.pdf>
40. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and Skeletal Muscle Are Targets of Dengue Virus Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010 Mar;29(3):238–42.
41. Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2020;7:626975. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585586/>

- 42.Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020 Nov 4;103(5):1783–96.
- 43.Ministério D, Saúde. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue.
- 44.Samanta J. Dengue and its effects on liver. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(2):125.
- 45.Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Mar;