



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA MOLECULAR
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE BIOCÊNCIAS

A Pandemia de COVID-19 no Brasil: qualidade de vida e coinfeção com o vírus da dengue

Isabella Márcia Soares Nogueira Teotônio

Orientadora: Mariana Machado Hecht

Brasília - DF

2021

Isabella Márcia Soares Nogueira Teotônio

A Pandemia de COVID-19 no Brasil: qualidade de vida e coinfeção com o vírus da dengue

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Molecular da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor.

Brasília - DF

2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

ST314p Soares Nogueira Teotônio, Isabella Márcia
A Pandemia de COVID-19 no Brasil: qualidade de vida e
coinfeção com o vírus da dengue. / Isabella Márcia Soares
Nogueira Teotônio; orientador Mariana Machado Hecht. --
Brasília, 2021.
111 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Patologia Molecular) --
Universidade de Brasília, 2021.

1. COVID-19. 2. pandemia. 3. qualidade de vida. 4. SARS
CoV-2. 5. dengue. I. Machado Hecht, Mariana , orient. II.
Título.

Banca Examinadora:

Dra. Mariana Machado Hecht (presidente)

Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Jaime Martins de Santana

Universidade de Brasília (UnB)

Dra. Elza Ferreira Noronha

EBSERH/Ministério da

Educação (MEC)

Dra. Tamires Emanuele Vital

Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Dra. Rosa Harumi Uenishi

Universidade de Brasília (UnB)

Agradecimentos

Agradeço principalmente a Deus que me deu forças, sabedoria, coragem e saúde para trabalhar na linha de frente contra a COVID-19, em um momento muito difícil, em que vivíamos angustiados, com medo, preocupados e inseguros, já que ninguém conhecia os riscos, por se tratar de uma doença desconhecida. O temor maior era de se infectar e passar o vírus para os familiares e colegas, pois víamos pacientes de todas as faixas etárias falecerem, por isso, a paramentação era muito rigorosa e já não nos importávamos com as necessidades pessoais. Apesar de tudo isso, agradeço pela oportunidade de ter ajudado os pacientes, seja como apoio ao diagnóstico, com os exames realizados, e também com alguns suportes necessários, na alimentação, movimentação dos pacientes e até mesmo pelas conversas, momento em que eu sentia passar mais conforto para eles, pois os pacientes internados ficavam sozinhos, outros isolados, sem a presença de acompanhantes, pois estava restrito para evitar outras transmissões, além disso, tinha os profissionais que já estavam sobrecarregados pelos plantões exaustivos. A lembrança que guardo dos pacientes que não conseguiram sobreviver me traz muita tristeza. A maior felicidade que eu tinha era quando podia ver os pacientes recebendo alta. Tenho imensa gratidão por todas as experiências, por me mostrar o valor da vida e poder ter conseguido realizar essa pesquisa.

Em especial ao meu marido Marcelo Teotônio, minha base de apoio, por todo amor, companheirismo, suporte e incentivo, que sempre me motivou a seguir em frente nos momentos mais difíceis dessa caminhada, que admiro muito não só pela inteligência, mas pela pessoa maravilhosa que é.

À minha mãe Abadia e irmão Rafael pelo amor, carinho, dedicação, suporte, conselhos, compreensão e por sempre confiar na minha capacidade.

À minha orientadora, professora Mariana Hecht, pelas oportunidades e confiança, por realmente ser uma orientadora competente, sempre estar presente, motivando e auxiliando com ótimas ideias. Por toda contribuição para o meu desenvolvimento científico e intelectual.

Ao Bruno Dallago, que considero como um co-orientador, por toda disponibilidade em tirar dúvidas, conhecimentos transmitidos, importantes contribuições e conselhos fundamentais em minhas pesquisas.

Ao professor Luiz Cláudio que é um exemplo de profissional, por toda paciência, ajuda, ensinamentos e conhecimentos compartilhados.

Às professoras do Laboratório Interdisciplinar de Biociências: Nadjar, Luciana, Juliana e Eliana pelas sugestões, suporte nas pesquisas e discussões científicas.

Aos professores Riccardo Pratesi e Lenora por todo apoio nas minhas pesquisas desde quando entrei no laboratório em 2012, pelos ensinamentos, conselhos e oportunidades, por serem fontes de inspiração e de exemplos como pessoas e profissionais.

Às minhas amigas Adriana Pratesi e Claudia Pratesi, por toda amizade, por sempre estarem dispostas a me ouvir e compartilhar suas experiências, conhecimentos e palavras de incentivo e motivação, além de todo auxílio nas pesquisas.

Aos meus colegas de trabalho [e amigos] do Hospital Regional de Planaltina em especial: Geraldo, Thiago, Robiedson, Rodrigo, Claudio e Célio. Por toda ajuda no armazenamento das amostras, execução dos exames, pelos compartilhamentos de conhecimentos, discussões e experiências. Eu me sinto muito realizada profissionalmente por trabalhar com o que eu amo e ter uma equipe de trabalho tão incrível e com tantas qualidades: respeitosos, leais, generosos, empáticos. Tornando os plantões agradáveis e divertidos.

À servidora da UBS 5 de Planaltina, Maria de Fátima Oliveira, pela empatia, por toda ajuda com os pacientes, importantíssima para a execução desse trabalho e pelos ensinamentos nos sistemas da SES e do SUS, meu sincero agradecimento.

Aos meus chefes Raphael Marques e Maria do Socorro Aguiar (Hospital Regional de Planaltina) e Nadjar Nitz (Universidade de Brasília), por todo apoio a minha capacitação, por permitir a realização desse trabalho e por serem exemplo de empatia, profissionalismo, competência e dedicação.

Às minhas amigas do Laboratório Interdisciplinar de Biociências: Danielle, Zenilda, Tayane e Geysa por animarem os meus dias, pelos conselhos, ajuda nos meus trabalhos, enfim, por toda amizade.

À minha amiga servidora da UnB Cássia, que me ajudou muito desde quando entrei para trabalhar no Laboratório de doença de Chagas, obrigada por compartilhar suas experiências devida e laboratoriais com cultura de células e parasitas.

Ao meu amigo e professor de Inglês da UnB Marcelo Velloso, pela ajuda com as correções de tradução e pelos momentos em que estava sempre disponível (até quando eu trabalhava de madrugada) sendo meu psicólogo e filósofo, importante na sobrevivência ao mundo acadêmico.

À toda equipe do Laboratório Interdisciplinar de Biociências da UnB, em especial à Aline, Ester e Emãnuella, sempre prestativas, que me ajudaram com o cultivo e experimentos com células, parte artística e pelo apoio e compartilhamento de experiências.

Aos componentes da banca que aceitaram o convite para contribuir com meu trabalho.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente, mesmo que não citados, mas que foram importantes no processo de realização da pesquisa e de aprendizagem.

*“Ciência não é uma escolha. É uma necessidade.
Quem não enxerga isso está fadado a um obscurantismo que condena o futuro do país”.*

Marcelo Gleiser

*Fico olhando aquelas montanhas fortes e lindas
por trás dos vidros da minha janela.
As casas se estendem até o vale
e a tristeza vive entre elas.*

*Um vírus novo e mortal para os humanos
sobrecarregou hospitais inteiros
e uma geração de idosos
povoou todos os cemitérios.*

*O isolamento é a única esperança
e ficamos em casa na obscura espera.
O espectro da pobreza avança ...
Lojas fechadas, retomada incerta...*

*Um dia terminará, tenho certeza.
Talvez eu não esteja mais aqui para tranquilizá-lo,
mas ainda assim esteja certo
que nunca eu deixarei de amá-lo.*

Miriam Maria Santucci

RESUMO

TEOTÔNIO, IMSN. A Pandemia de COVID-19 no Brasil: qualidade de vida e coinfeção com o vírus da dengue [tese]. Brasília: Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 2021.

INTRODUÇÃO: O surto de COVID-19, causado pelo vírus SARS-CoV-2, se espalhou rapidamente pelo mundo, atingindo países que já enfrentavam outras endemias e epidemias. Foi oficialmente declarado como uma pandemia global em fevereiro de 2020, após um aumento inesperado na hospitalização e mortalidade. Diante dessa nova doença, o Brasil enfrentou situações preocupantes que impactaram na qualidade de vida de sua população devido ao distanciamento social e físico que surgiram como soluções para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2. Ademais, a circulação de outros vírus, como o da dengue, também impactou os sistemas de saúde pública, visto que esta infecção é epidemiologicamente similar à infecção por COVID-19 e que apresenta características clínicas semelhantes ao vírus causador da COVID-19.

OBJETIVO: Dessa forma, objetivamos analisar a qualidade de vida (QV) da população brasileira no período de isolamento durante a pandemia de COVID-19 a partir dos aspectos físicos, psicológicos, sociais e econômicos e a taxa de coinfeção entre SARS-CoV-2 / vírus da dengue em pacientes que deram entrada na emergência do Hospital Regional de Planaltina com sintomas de COVID-19.

MÉTODOS: Para avaliar a qualidade de vida dos indivíduos, foi realizada pesquisa online, aplicada no período de 27 de maio a 14 de agosto de 2020. Para determinar a taxa de coinfeção dengue/SARS-CoV-2, avaliamos os testes molecular e sorológico para identificação das infecções no período de 20 de junho a 30 de julho de 2020. Também avaliamos se a infecção prévia ou ativa pelo vírus da dengue influenciou os parâmetros hematológicos, bioquímicos e clínicos, com a realização dos exames desses pacientes.

RESULTADOS: Um total de 1859 pesquisas foram respondidas completamente. Nossos resultados indicam que os brasileiros foram mais afetados por aspectos econômicos e sociais do que psicológicos e físicos. Participantes desempregados e indivíduos com teste positivo para COVID-19 apresentaram a pior QV. As mulheres apresentaram piores escores de QV do que os homens, mas ter filhos não influenciou no escore. Maior escolaridade foi associada a melhor percepção de QV. O não seguimento das medidas de distanciamento social apresentou melhores escores no domínio psicológico do que aqueles que seguem regras restritas ou parciais de distanciamento social. Em relação a coinfeção, de um total de 178 pacientes com sintomas de COVID-19 internados em um grande hospital público do Distrito Federal do Brasil, cento e doze (63%) pacientes testaram positivo para COVID-19, dos quais 43 (38,4%) estavam coinfectados com o vírus da dengue e 50 (44,6%) apresentavam anticorpos indicativos de infecção prévia por dengue. Os pacientes coinfectados apresentaram menor número de linfócitos e monócitos circulantes, maiores taxas de glicose e pior condição pulmonar. As infecções anteriores com o vírus da dengue não influenciaram os parâmetros clínicos, mas a dengue ativa resultou em um aumento da taxa de hospitalização.

CONCLUSÃO: Este estudo foi o primeiro a avaliar a QV de adultos no início da pandemia de COVID-19 no Brasil em nível nacional. Nossos dados podem ajudar as autoridades de saúde a identificar os principais fatores que afetam a QV da população brasileira, a fim de fornecer ferramentas para subsidiar políticas públicas e ações que possam auxiliar na promoção de bem-estar da população. Nossos dados também demonstram que a coinfeção entre SARS-CoV-2 e o vírus da dengue afeta um percentual importante de pacientes com COVID-19, levando a piores parâmetros clínicos, exigindo maior atenção das autoridades de saúde.

Palavras-chave: COVID-19, pandemia, qualidade de vida, SARS-CoV-2, dengue, coinfeção.

ABSTRACT

TEOTÔNIO, IMSN. The COVID-19 pandemic in Brazil: quality of life and co-infection with the dengue virus [thesis]. Brasília: Faculty of Medicine, University of Brasília; 2021.

INTRODUCTION: The COVID-19 outbreak, caused by the SARS-CoV-2 virus, spread rapidly all over the world, reaching countries that were already facing other endemics and epidemics. It was officially declared a global pandemic in February 2020, following an unexpected increase in hospitalization and mortality. Faced with this new disease, Brazil experienced difficult situations that impacted the quality of life of its population due to the social and physical distance that emerged as solution to reduce the transmission of SARS-CoV-2. Furthermore, the circulation of other viruses, such as dengue, also impacted public health systems, as this infection is epidemiologically similar to the COVID-19 and that it has clinical characteristics similar to the SARS-CoV-2 infection. **OBJECTIVE:** Thus, we aimed to analyze the quality of life (QL) of the Brazilian population in the period of isolation during the COVID-19 pandemic from the physical, psychological, social and economic aspects and also evaluate the co-infection rate between SARS-CoV-2 / dengue virus in patients who were admitted to the emergency department of the Regional Hospital of Planaltina with symptoms of COVID-19. **METHODS:** To assess the quality of life of individuals, an online survey was carried out from May 27 to August 14, 2020. To determine the rate of dengue/SARS-CoV-2 coinfection, we evaluated the molecular and serological tests for identification of infections from June 20th to July 30th, 2020. We also assessed whether previous or active dengue virus infection influenced hematological, biochemical and clinical parameters, with the performance of these patients' exams. **RESULTS:** A total of 1859 surveys were completed in full. Our results indicate that Brazilians were more affected by economic and social aspects than by psychological and physical ones. Unemployed participants and individuals with a positive test for COVID-19 had the worst QoL. Women had worse QoL scores than men but having children did not influence the score. Higher education was associated with better perception of QoL. Failure to follow measures of social distancing had better scores in the psychological domain than those who follow strict or partial rules of social distancing. Regarding coinfection, from a total of 178 patients with symptoms of COVID-19 admitted to a large public hospital in the Federal District of Brazil, one hundred and twelve (63%) patients tested positive for COVID-19, of which 43 (38, 4%) were coinfecting with the dengue virus and 50 (44.6%) had antibodies indicative of previous dengue infection. Coinfected patients had fewer circulating lymphocytes and monocytes, higher glucose levels and worse pulmonary condition. Previous infections with the dengue virus did not influence clinical parameters, but active dengue resulted in an increased rate of hospitalization. **CONCLUSION:** Our study was the first to assess the QoL of adults at the onset of the COVID-19 pandemic in Brazil in National level. Our data can help health authorities to identify the main factors that affect the QoL of the Brazilian population, in order to provide tools to support public policies and actions that can help promote the population's well-being. Our data also demonstrate that the co-infection between SARS-CoV-2 and the dengue virus affects an important percentage of patients with COVID-19, leading to worse clinical parameters, requiring greater attention from health authorities.

Keywords: COVID-19, pandemic, quality of life, SARS-CoV-2, dengue, co-infection.

FIGURAS

Figura 1. Estrutura do vírus da síndrome respiratória aguda grave. (A) Esquema da organização do Genoma do SARS-CoV-2 com os quadros de leitura aberta (ORF), proteínas estruturais: glicoproteína da espícula ou spike (S), glicoproteína de membrana (M), glicoproteína do envelope (E) e nucleocapsídeo (N) e proteínas não estruturais traduzidas das regiões (ORF 1a e 1b), proteínas acessórias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b) (Adaptado de Dandekar et al., 2005; Astuti et al., 2020) (B) Estrutura esquemática do SARS-CoV-2 com as proteínas estruturais.

Figura 2. Mecanismo de entrada e ciclo de replicação do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Inicialmente a proteína spike do SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE-2 que é clivado pela protease transmembranar tipo 2 (TMPRSS2), facilitando a entrada do vírus na célula-alvo. O genoma viral de sentido positivo (primeiro mRNA da infecção), é traduzido em replicase que utiliza o genoma como molde para a síntese, através de intermediários de fita negativa, de ambos os genomas da progênie e mRNAs subgenômicos. Os últimos são traduzidos em proteínas estruturais e proteínas acessórias. As proteínas estruturais ligadas à membrana: M, S e E, são introduzidas no retículo endoplasmático e transferidas para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi (ERGIC). Já os nucleocapsídeos são desenvolvidos por meio da encapsidação dos genomas da progênie pela proteína N, se agregando posteriormente com os componentes ligados à membrana formando vírions no ERGIC. No final os vírions da progênie são exportados das células infectadas por transporte para a membrana plasmática em vesículas de parede lisa, ou sacos de Golgi e em seguida ocorre a saída do vírion da célula hospedeira por exocitose.

Figura 3. Distribuição global do SARS-CoV-2 e número de casos de infectados em 23 de março de 2020.

Figura 4. Número de casos, frequência de internações e óbitos por SARS-CoV-2 no Brasil durante as duas ondas de COVID-19. Os dados genômicos analisados foram disponibilizados pela base GISAID, correspondendo ao período de 25 de fevereiro de 2020 a 30 de abril de 2021.

Figura 5. Manifestações clínicas sistêmicas que podem ocorrer em pacientes com COVID-19.

Figura 6. Diagnóstico laboratorial da COVID-19. Realizado por meio de testes sorológicos como o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e testes rápidos (imunocromatografia de fluxo lateral) e pelo teste molecular PCR com transcrição reversa.

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	<i>Angiotensin-Converting Enzyme II</i>
ANVISA	Agência Nacional da Vigilância Sanitária
ALT/TGP	Alanina aminotransferase/ Transaminase pirúvica
AST/TGO	Aspartato aminotransferase/ Transaminase oxalacética
CCDC	Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças
CCL3	Ligante 3 de CC quimiocina
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CID	Coagulação intravascular disseminada
COVID-19	<i>Corona Virus Disease</i> (Doença do Coronavírus)
C3a	Componente 3a do sistema complemento
C5a	Componente 5a do sistema complemento
CLIA	Imunoensaio de quimioluminescência
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	<i>Enzyme-Liked Immunosorbent Assay</i> (ensaio de imunoabsorção enzimática)
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Ig	Imunoglobulina
IP-10	Ligante 10 de quimiocina CXC/proteína induzida por IFN- γ
IL	Interleucina
IFN	Interferon
LDH	Lactato desidrogenase
LFIA	<i>Lateral Flow Immunoassay</i> (Imunoensaio de fluxo lateral)
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i> (Síndrome respiratória do Oriente Médio)
MS	Ministério da Saúde

NK	<i>Natural killer</i>
NS1	Proteína não estrutural 1 do vírus dengue
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i> (Padrões moleculares associados a patógenos)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i> (Receptor de reconhecimento padrão)
RNA	Ácido ribonucleico
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real com transcriptase reversa
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i> (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave)
SDRA	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
T CD4 +	<i>Cluster Differentiation 4+</i> (auxiliar)
T CD8 +	<i>Cluster Differentiation 8+</i> (citotóxico)
TCLE	Termo de Compromisso Livre e Esclarecido
TNFα	<i>Tumoral necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
WHO	<i>World of Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Histórico das epidemias/pandemias causadoras de infecções respiratórias (1918-2020).....	1
1.1.1	Gripe espanhola (1918-1919)	1
1.1.2	Gripe asiática (1957).....	3
1.1.3	Gripe de Hong Kong (1968).....	3
1.1.4	SARS-CoV (2003)	4
1.1.5	Influenza A (2009)	4
1.1.6	MERS-CoV (2012).....	5
1.1.7	SARS-CoV-2 (2020).....	5
1.1.8	Estrutura e genoma do SARS-CoV-2	5
1.1.9	Replicação	8
1.2	História e Epidemiologia da COVID-19.....	10
1.2.1.	Epidemiologia da COVID-19 no Brasil	13
1.3	Transmissibilidade do SARS-CoV-2	16
1.4	Manifestações clínicas.....	16
1.5	Alterações laboratoriais.....	17
1.6	Imunopatologia da COVID-19.....	19
1.7	Diagnóstico	20
1.7.1	Teste molecular.....	20
1.7.2	Teste sorológico	21
1.7.3	Diagnóstico por imagem	23
1.8	Terapia e Vacinas.....	23
2.	OBJETIVOS.....	26
2.1	Objetivo geral.....	26
2.2	Objetivos específicos	26
	MANUSCRITOS PUBLICADOS.....	27

3. DISCUSSÃO.....	44
4. CONCLUSÃO.....	52
5. REFERÊNCIAS.....	54
APÊNDICE: Questionário Survey Monkey.....	76
ANEXO: Comitê de ética.....	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico das epidemias/pandemias causadoras de infecções respiratórias (1918-2020)

A gripe tem uma longa e contínua história entre os seres humanos, onde em várias etapas dessa história, há o surgimento de novas cepas desencadeadoras de graves surtos, ocasionando o surgimento de pandemias. A saber, uma pandemia é uma epidemia de doença capaz de ser transmitida entre humanos e que se dissemina mundialmente (KAIN et al., 2019). Várias pandemias foram descritas ao longo dos últimos séculos, entre elas a peste negra, varíola, cólera e a gripe espanhola, que foram as que mais duraram e provocaram o maior número de mortes humanas (POTTER et al., 2001; AKIN et al., 2020).

O surgimento de pandemias está associado a mudanças antigênicas dos patógenos. Por exemplo, as epidemias de influenza são conhecidas por ocorrerem na população humana por meio de mutações graduais nos antígenos da superfície do vírus (hemaglutinina e neuroaminidase) (SMITH, 2004), com o rearranjo entre diferentes cepas virais, resultando em um novo vírus, para o qual os indivíduos ainda não possuem imunidade (ZAMBON, 1999). Assim, se este novo patógeno for capaz de causar doenças clínicas e de se transmitir de forma eficaz entre humanos, uma pandemia global pode ocorrer, como observado quatro vezes nos últimos cem anos: a gripe espanhola de 1918, a gripe asiática de 1957, a gripe de Hong Kong de 1968 e a gripe suína de 2009 (HENDERSON et al., 2009; GUAN et al., 2010; SIMONSEN et al., 2013; HUMPHRIES, 2014).

As pandemias são responsáveis por causar grande desequilíbrio na situação socioeconômica dos países afetados devido aos gastos com prevenção, tratamento, internações e afastamentos no trabalho. São consideradas uma consequência da globalização, pelo aumento do compartilhamento de hábitos e experiências de indivíduos que se deslocam para vários locais do mundo (AKIN et al., 2020).

1.1.1 Gripe espanhola (1918-1919)

A pandemia da Gripe espanhola ocorreu pela infecção primária de indivíduos pelo vírus Influenza A do subtipo H1N1 (JOHNSON et al., 2002; BABU et al., 2018).

A gripe é uma doença infecciosa respiratória causada pelo vírus Influenza (palavra de origem italiana, que significa “influência”) e foi utilizada inicialmente por acreditarem que como a infecção ocorria frequentemente no período de inverno, poderia ser referente a influência dos movimentos da

astrologia. Porém sabe-se que o ressurgimento desse vírus anualmente é devido a sua estrutura, por ocorrer alterações antigênicas nas glicoproteínas do envelope, hemaglutinina e neuraminidase (KRAMMER et al., 2015). A infecção pelo vírus influenza é uma zoonose que em humanos pode variar de quadros assintomáticos até casos sintomáticos respiratórios críticos que podem levar à óbito, especialmente em pacientes de alto risco. Os sintomas mais frequentes são febre alta, tosse seca, dor no corpo e coriza. Podendo acometer todas as faixas etárias (TE VELTHUIS et al., 2016; WHO, 2018).

O vírus influenza pertence à família Orthomyxoviridae. São divididos em 4 tipos: A, B (que provocam morbidade e mortalidade em humanos), C (menos frequente e de menor importância para a saúde pública) e D (não causam doenças em humanos). Os vírus da influenza A e B provocam epidemias sazonais, mas desses, apenas o gênero A são conhecidos até o momento como responsáveis por pandemias (WHO, 2018). Os vírus influenza são envelopados, apresentam genoma de RNA de fita simples de sentido negativo que incluem oito segmentos nos vírus influenza A (Hemaglutinina, Neuraminidase, proteína não-estrutural, polimerases (básica 1, básica 2 e ácida), nucleoproteína e proteína de matriz (TE VELTHUIS et al., 2016).

A hemaglutinina desempenha uma função importante no processo de patogênese, com a ligação do vírus influenza A aos receptores de ácido siálico das células hospedeiras, ocorrendo em seguida endocitose do vírus e concomitantemente fusão de membrana com a liberação do genoma do vírus na célula do indivíduo e a replicação/infecção viral (MAIR et al., 2014).

De todas as pandemias, a gripe espanhola foi a que apresentou o potencial mais catastrófico, atingindo o mundo em três ondas: a primeira onda na primavera de 1918, a segunda entre setembro e novembro de 1918 e a terceira em 1919. Estima-se que tenha causado entre 20 e 50 milhões de mortes em todo o mundo (JORDAN, 1927; PATTERSON e PYLE, 1991; HUMPHRIES, 2014).

No período entre 1918-1919, os países estavam divididos pela primeira guerra mundial. As condições impostas pela guerra contribuíram para a precarização do saneamento básico, favorecendo a proliferação de agentes infecciosos e a consequente superlotação dos serviços de saúde. Assim, os sistemas de vigilância de saúde constituídos anteriormente na Europa e nos Estados Unidos não foram suficientes para controlar a pandemia de influenza. Houve tentativas de contenção da doença por médicos do exército, através de isolamento de soldados com sinais e sintomas da doença, além da implementação de várias estratégias pelas autoridades de saúde, como medidas de higiene e distanciamento social. Entretanto, tais medidas de controle foram implementadas tardiamente e a doença, que era muito contagiosa, espalhou-se rapidamente entre as pessoas em quase todos os

países do mundo (TOGNOTTI, 2013). É importante ressaltar que os protocolos médicos para influenza, assim como as complicações e possibilidades de tratamento para doença, eram muito limitados em 1918 e, como o vírus não tinha sido isolado, não havia métodos diagnósticos e desenvolvimento de vacinas. Nesse período, também não existiam unidades de terapia intensiva e tecnologias de suporte de órgão, que passou a ser disponibilizado somente na década de 1950 (JESTER et al., 2019).

1.1.2 Gripe asiática (1957)

A gripe asiática foi a segunda pandemia de influenza do século XX. A nova cepa do vírus influenza A foi causada pelo vírus A/Singapura/1/57 subtipo A/H2N2, que teve origem a partir de um rearranjo genético entre cinco segmentos de um vírus A/H1N1 humano sazonal e três segmentos gênicos (hemaglutinina, neuraminidase e proteína básica da polimerase 1) do vírus A/H2N2 de origem aviária (SCHOLTISSEK et al., 1978; LINDSTROM et al., 2004).

A doença nesse período (1957) foi mais branda do que a da gripe espanhola de 1918, pois alguns países implementaram medidas mais rápidas de controle da doença. Além disso, a situação global não era a mesma da época, não existia no momento uma guerra mundial, fator importante que contribuiu para a disseminação do vírus anterior (KUMAR, 2018). Os avanços científicos também possibilitaram que se tivesse uma melhor compreensão do agente etiológico da doença: diferente do que se pensava anteriormente de que o agente patogênico da doença poderia ser uma bactéria (*Haemophilus influenzae*), em 1933, estabeleceu-se que o vírus influenza era o responsável pelos surtos de gripe (TOGNOTTI, 2003; TOGNOTTI, 2013). Assim, uma das medidas tomadas precocemente que auxiliou no período foi um alerta da Organização Mundial da Saúde, por meio de uma rede global de vigilância da influenza, sobre a disseminação do novo vírus (H2N2) na China em fevereiro de 1957 e, posteriormente, no mundo todo naquele ano (ZHDANOV, 1959).

1.1.3 Gripe de Hong Kong (1968)

A pandemia de influenza de Hong Kong de 1968-1969 foi a terceira e mais leve pandemia de influenza do século XX. O vírus A/Hong Kong/68 (A/H3N2) foi identificado, pela primeira vez, em Hong Kong no início de 1968 e nos Estados Unidos, em setembro de 1968, em fuzileiros navais que voltavam do Vietnã. Esse vírus apresentava uma alteração na hemaglutinina e não na neuroaminidase, e foi responsável por acentuada mortalidade nos Estados Unidos, principalmente em pessoas acima de 65 anos de idade. No inverno de 1968-1969, o vírus se disseminou

mundialmente, porém sem causar grandes danos. Assim, as medidas de prevenção e controle do vírus foram suficientes para combater essa pandemia (TOGNOTTI, 2013).

No século XXI, ocorreram outras doenças respiratórias virais de natureza letal e com potencial epidêmico (ZHAO et al., 2003) que também tiveram impacto na saúde pública e que necessitaram de medidas comuns de intervenção e controle global.

1.1.4 SARS-CoV (2003)

A síndrome respiratória aguda grave (SARS) é uma doença respiratória viral aguda causada por um coronavírus (SARS-CoV), que pertence a família Coronaviridae e têm grandes genomas de RNA de sentido positivo de aproximadamente 30 kb. Esse coronavírus se espalha pelo organismo a partir de um mecanismo de ligação da sua glicoproteína de pico a receptores celulares (enzima conversora de angiotensina 2- ECA-2) presentes em vários órgãos como pulmões, órgãos linfoides e pequenos vasos sanguíneos (DE WIT et al., 2016).

Foi identificada pela primeira vez na província de Guangdong, na China, em 2002. O SARS-CoV foi responsável por um total de 8.422 casos prováveis de SARS e cerca de 919 mortes relacionadas com a SARS (com taxa de letalidade de 11%), se espalhando por 32 regiões entre novembro de 2002 a agosto de 2003 (WHO, 2003). Vários fatores fizeram que o SARS-CoV se tornasse uma ameaça global, como alta transmissibilidade e taxa de mortalidade, falta de imunidade de proteção ao vírus na maioria das pessoas, escassez de medicamentos antivirais e ausência de vacinas eficazes. Entretanto, ao se comparar com a gripe, a SARS apresentava um menor potencial de infectividade e um período de incubação mais longo, possibilitando um tempo maior para introdução de medidas de controle (ROTHSTEIN, 2003).

1.1.5 Influenza A (2009)

A pandemia de influenza A (H1N1/pdm09) foi identificada pela primeira vez em 2009 na América do Norte, com os primeiros casos tendo sido diagnosticados no México entre fevereiro e março de 2009 (FINEBERG, 2014). Logo, foi considerada uma emergência de saúde pública de interesse internacional. O agente infeccioso dessa pandemia é um subtipo do vírus influenza A que sofreu alterações em suas características antigênicas, ou seja, houve um rearranjo dos segmentos do vírus influenza A suína (genes hemaglutinina, nucleoproteína e proteína não-estrutural), humana (polimerase básica 1) e aviária nos genes (polimerase básica 2 e polimerase ácida) (NELSON et al., 2019; JILANI et al., 2021). Durante essa pandemia,

houve maior taxa de mortalidade entre crianças, jovens e mulheres grávidas, sendo que a gravidade da doença apresentou variação entre diferentes regiões do mundo. De maneira geral, os pacientes idosos apresentaram boa recuperação. A taxa mundial de mortalidade relacionada à influenza H1N1 foi estimada entre 105.700 a 395.600 mortes (DAWOOD et al., 2012 SIMONSEN et al., 2013).

1.1.6 MERS-CoV (2012)

Outra doença respiratória viral causada também por coronavírus foi definida como Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) por ter sido introduzida no Oriente Médio. Apresenta uma patogenicidade diferente e conduz a taxas de mortalidade mais altas em seres humanos. O MERS-CoV também é um vírus de RNA de fita simples, sentido positivo, com genoma de aproximadamente 30.000 nucleotídeos. Pertencente à família Coronaviridae, ordem Nidovirales, gênero Betacoronavirus, sendo considerado o primeiro membro da linhagem C de acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (GRIFONI et al., 2020). Entretanto, ao contrário do SARS-CoV o MERS-CoV utiliza como receptor para sua ligação, entrada e replicação na célula hospedeira, o dipeptidil peptidase 4 (DPP4) (WANG et al., 2013).

O MERS-CoV foi identificado inicialmente em um paciente do sexo masculino que veio a óbito devido a pneumonia aguda e insuficiência renal na Arábia Saudita em 2012 (ZAKI et al., 2012). Posteriormente, foi responsável por 2.494 casos e 858 mortes em 27 países diferentes (com taxa de letalidade de 34,4%) (WHO, 2020a).

1.1.7 SARS-CoV-2 (2020)

Em dezembro de 2019, verificou-se um surto de pneumonia de etiologia desconhecida em Wuhan, província de Hubei, na China, se dispersando rapidamente pelo país. O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CCDC) identificou o agente dessa doença como um novo Betacoronavirus chamado inicialmente de 2019-nCoV e, mais tarde, sendo oficialmente nomeado de coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), com a doença por ele causada denominada COVID-19 (GORBALENYA et al., 2020). Esse foi o terceiro surto de coronavírus zoonótico relatado no século XXI que permitiu a transmissão de humano para humano, gerando preocupações globais de saúde pública (XIE et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preocupou-se com a rápida expansão global e a gravidade do surto da COVID-19 e com a falta de conhecimento e ações programadas de

alguns países. Dessa forma, declarou, em 30 de janeiro de 2020, o surto como uma emergência sanitária global que havia alcançado mais de 100.000 casos confirmados em 93 países em 7 de março de 2020, passando a ser considerado uma pandemia em 11 de março de 2020. Nesse estágio inicial do surto, a COVID-19 já havia superado em número de casos e de mortes a Síndrome Respiratória aguda do Oriente Médio (MERS-CoV) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (WHO, 2020b).

1.1.8 Estrutura e genoma do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples sentido positivo, não segmentado, com o tamanho do genoma de ~ 30 kb. O tamanho de cada vírion de SARS-CoV-2 é de cerca de 70 a 90 nm (KIM et al. 2020). A organização do genoma do SARS CoV-2 (Figura 1) consiste em 14 fases abertas de leituras- open reading frames (ORFs) - que codificam ao menos 27 proteínas. A maior ORF é chamada ORF1, que corresponde a cerca de dois terços do RNA viral. Nela está localizada, na posição 5' do genoma, a região de onde são traduzidas duas replicases virais (as poliproteínas pp1a e pp1ab) e codificadas 16 proteínas não estruturais maduras (NSP), resultantes do processamento dessas poliproteínas, fundamentais para a replicação e transcrição do RNA viral, como nsP3 (protease papaína-like), nsP5 (quimiotripsina- 3C-like), nsP12 (RNA polimerase RNA dependente-RdRp) e nsP13 (helicase) (THOR et al., 2011; CHAN, 2020). Já as demais ORFs (1/3 do genoma, posição 3') codificam proteínas acessórias e estruturais essenciais para a formação do vírus, como a glicoproteína da espícula (S), que é responsável pela ligação do vírus ao receptor da célula e subsequente entrada viral nas células hospedeiras, glicoproteína de envelope (E) e glicoproteína de matriz (M), que desempenham papel na montagem do vírus, e a proteína de nucleocapsídeo (N), importante para a síntese de RNA (Figura 1) (FEHR et al., 2015; ZHAO et al., 2012; SONG et al., 2019).

Entre as proteínas virais, a proteína N é o componente central do vírus. Ela se liga ao RNA genômico viral para empacotar o RNA em um complexo de ribonucleoproteína (RNP). Além de participar da montagem do vírus, as proteínas N também apresentam outros papéis fundamentais, como: transcrição e replicação do mRNA viral (ZUNIGA et al, 2010; CONG et al, 2020), organização do citoesqueleto e regulação imunológica (SURJIT et al, 2004, 2006; LU et al, 2011). A proteína N no SARS-CoV-2 também tem uma função especial como uma supressora do silenciamento de RNA viral (VSR), através de sua atividade de ligação de RNA de fita dupla para combater as respostas antivirais mediadas por RNAi do hospedeiro (MU et al, 2020). A proteína N

pode induzir também respostas imunes humorais e celulares após a infecção (NI et al, 2020; XIANG et al, 2020), tornando-se um alvo importante para o diagnóstico e desenvolvimento de vacinas (PENG et al., 2020). Assim, juntas, essas proteínas estruturais são necessárias para produzir uma partícula completa do vírus, além de outras proteínas acessórias que interferem na resposta imune inata do hospedeiro (CUI et al., 2019; GUO et al., 2020a).

Uma característica intrínseca do genoma do coronavírus é a presença de um espaço intergênico com várias sequências conservadas denominadas de 'sequências regulatórias de transcrição' (TRS), que podem ser encontradas entre cada uma dessas ORFs, bem como na extremidade 5' do RNA genômico após a sequência *leader* (L). Durante o processo de cópia do genoma, quando a polimerase identifica as TRSs, ela pode tanto continuar copiando o RNA ou saltar da sequência TRS para emparelhar com a sequência TRS na extremidade 5' do RNA genômico próximo a sequência *leader*. Este processo é definido como "transcrição descontínua", que produz RNAs de sentido negativo sub-genômico, que serão usados como molde pela mesma polimerase para gerar mRNAs sub-genômicos de sentido positivo (SAWICKI, 2007; YANG et al., 2015; BERGONZO et al., 2020).

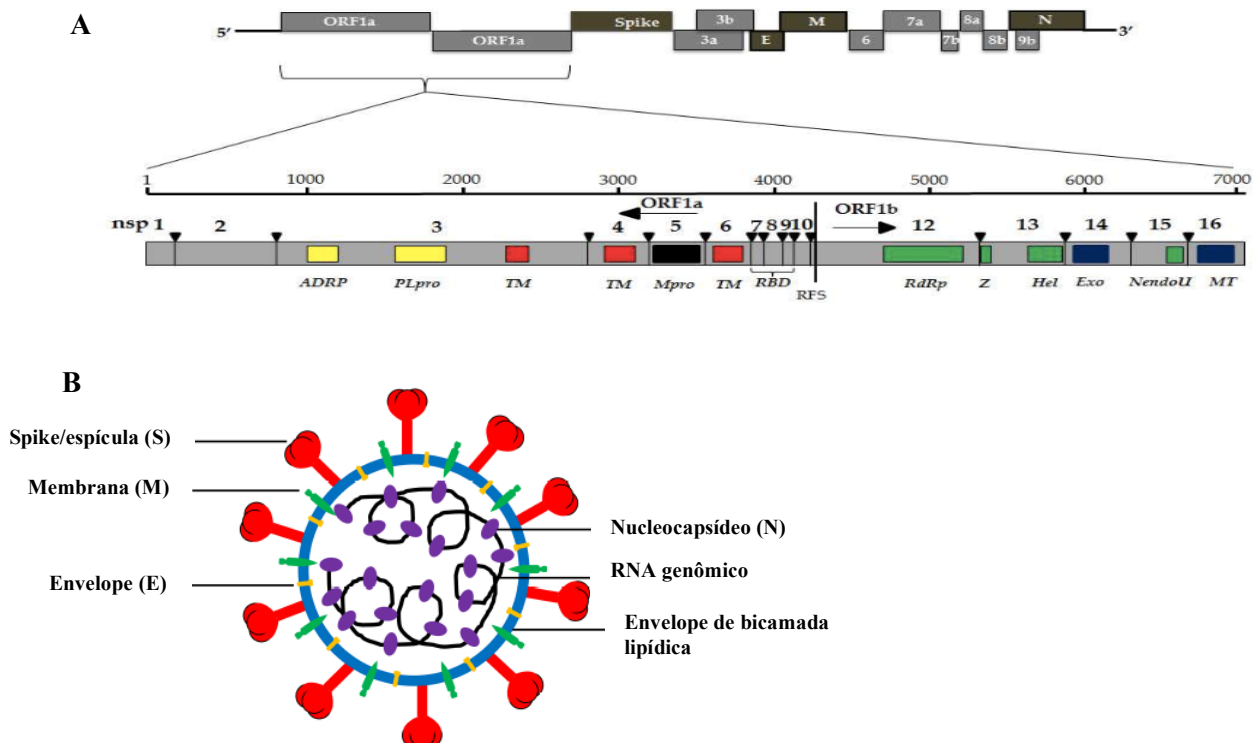


Figura 1. Estrutura do vírus da síndrome respiratória aguda grave. (A) Esquema da organização do Genoma do SARS-CoV-2 com os quadros de leitura aberta (ORF), proteínas estruturais: glicoproteína da espícula ou spike (S), glicoproteína de membrana (M), glicoproteína do envelope (E) e nucleocapsídeo (N) e proteínas não estruturais traduzidas das regiões (ORF 1a e 1b), proteínas acessórias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b) (Adaptado de Dandekar et al., 2005; Astuti et al., 2020) (B) Estrutura esquemática do SARS-CoV-2 com as proteínas estruturais (Adaptado de Wang et al., 2020).

1.1.9 Replicação

O ciclo de vida do coronavírus no hospedeiro envolve 5 etapas: adesão (fixação), penetração, biossíntese, maturação e liberação. Inicialmente os vírus se ligam aos receptores do hospedeiro (adesão) e entram nas células hospedeiras (penetração) por meio de endocitose ou fusão da membrana. Uma vez que o conteúdo viral é liberado dentro das células hospedeiras, o RNA viral entra no núcleo para replicação e assim, o RNAm viral é usado para produzir proteínas virais (biossíntese). Então, novas partículas virais são produzidas (maturação) e liberadas para fora da célula (exocitose) (Figura 2). Os coronavírus codificam quatro proteínas estruturais: Espícula (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N) (BOSCH et al., 2003).

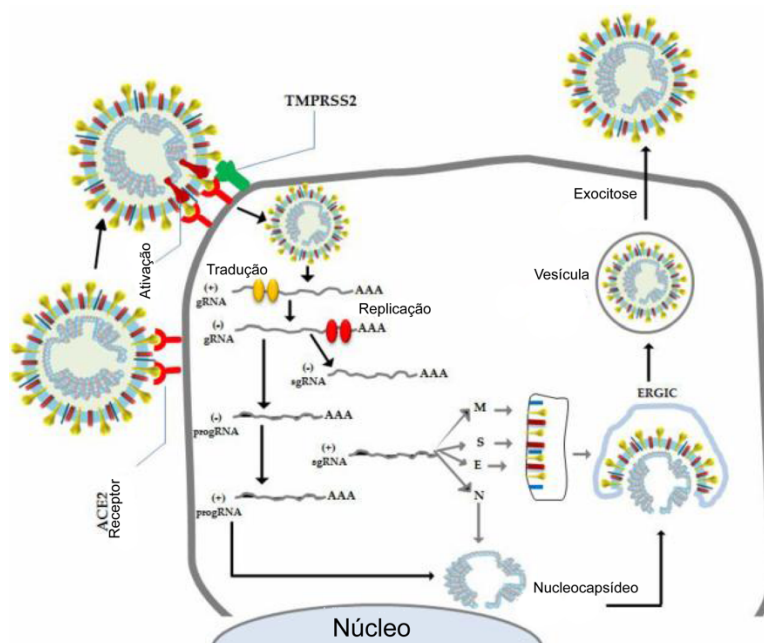


Figura 2. Mecanismo de entrada e ciclo de replicação do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Inicialmente a proteína spike do SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE-2 que é clivado pela protease transmembranar tipo 2 (TMPRSS2), facilitando a entrada do vírus na célula-alvo. O genoma viral de sentido positivo (primeiro mRNA da infecção), é traduzido em replicase que utiliza o genoma como molde para a síntese, através de intermediários de fita negativa, de ambos os genomas da progênie e mRNAs subgenômicos. Os últimos são traduzidos em proteínas estruturais e proteínas acessórias. As proteínas estruturais ligadas à membrana: M, S e E, são introduzidas no retículo endoplasmático e transferidas para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi (ERGIC). Já os nucleocapsídeos são desenvolvidos por meio da encapsidação dos genomas da progênie pela proteína N, se agregando posteriormente com os componentes ligados à membrana formando vírions no ERGIC. No final os vírions da progênie são exportados das células infectadas por transporte para a membrana plasmática em vesículas de parede lisa, ou sacos de Golgi e em seguida ocorre a saída do vírion da célula hospedeira por exocitose (Adaptado de Masters, 2006; Astuti et al., 2020).

A espícula (S) é uma glicoproteína trimétrica transmembranar que se projeta para fora do vírus e é responsável por determinar a patogenicidade e tropismo tecidual do coronavírus. A espícula é dividida em três domínios estruturais que ficam entre as regiões N-terminal e C-terminal, e é

composta por duas subunidades funcionais: A subunidade S1 e S2 (LI et al., 2003; HULSWIT et al., 2016; TORTORICI et al., 2019; WALLS et al., 2019).

De forma similar ao SARS-CoV, a disseminação fora dos pulmões do SARS-CoV-2 (coração, íleo, rim e bexiga) (LETKO et al., 2020; ZOU et al., 2020), pode ocorrer devido a alta expressão do receptor *Angiotensin-Converting Enzyme II* (ACE2) nos tecidos. Estudos demonstraram que a glicoproteína S do SARS CoV-2 apresenta uma afinidade cerca de 10 a 20 vezes maior em comparação à da SARS-CoV (WRAPP et al. 2020). Assim, o SARS-CoV-2 usa o receptor ACE2 para internalização e a protease celular Transmembranar Serina 2 que fica na superfície da célula (TMPRSS2) para a ativação e clivagem da proteína S em duas subunidades (S1/S2), S1 representa metade da região N-terminal e forma uma parte globular da espícula, é o subdomínio que se ligará ao receptor da célula hospedeira e a subunidade S2 é a responsável pela fusão da membrana do vírus à célula, ocorrendo-se assim a penetração do vírus por endocitose (HOFFMANN et al., 2020; COUTARD et al., 2020).

Em seguida, após a entrada, ocorre a liberação do RNA viral no citoplasma do hospedeiro. Como o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples com polaridade sentido positivo, ele pode ser imediatamente traduzido pelos ribossomos da célula (HOFFMANN et al., 2020). O material genômico liberado pelo vírus é o mRNA que está pronto para ser traduzido em proteína. O amplo genoma do vírus complementado por 14 estruturas de leitura aberta (ORF), codificam uma variedade de proteínas, tanto estruturais quanto não estruturais, que tem papel na sobrevivência e no potencial de virulência. Inicialmente, ocorre a tradução do gene replicase do RNA genômico do vírion originando as poliproteínas replicase pp1a e pp1b que são clivadas por proteinases codificadas em vírus e em 16 proteínas não estruturais (nsps) 1-11 e 1-16, respectivamente, que posteriormente são clivadas por proteases (3CL-protease) formando um complexo denominado replicase-transcriptase (RTC), essencial para transcrição e tradução do genoma, onde serão gerados os RNA genômicos e sub-genômicos, na forma de transcrição descontínuas. As outras ORFs que ficam localizadas na extremidade 3', codificam as quatro proteínas estruturais do vírus: espícula, envelope, membrana e nucleocapsídeo (FEHR e PERLMAN, 2015; HOFFMANN et al., 2020).

O material genético do vírus será duplicado através de uma fita usada como molde de polaridade negativa e esta será transcrita para dar origem a fitas de polaridade oposta que formarão os novos vírions. Esse processo também ocorre no Complexo Replicase e Transcriptase (RTC). Concluída a síntese do RNA viral, as proteínas estruturais são montadas e o material genético empacotado, formando o nucleocapsídeo viral. As proteínas S, E e M são transportadas para o

compartimento intermediário do retículo endoplasmático (ER)-Golgi, para formar novos vírions, e o nucleocapsídeo viral segue para vesículas também produzidas no complexo de Golgi, onde adquirem envelope viral contendo as proteínas S. Finalmente os vírus recém-sintetizados acumulados nessas vesículas, são exportados da célula hospedeira pelo processo de exocitose (Figura 2) (FEHR e PERLMAN, 2015; HOFFMANN et al., 2020; MARIAN, 2020).

1.2 História e Epidemiologia da COVID-19

Como citado anteriormente, o surto de SARS-CoV-2 foi relatado pela primeira vez na província de Hubei na cidade de Wuhan, China, no final de dezembro de 2019. Inicialmente, a doença respiratória foi descrita em alguns pacientes como pneumonia viral causada por agentes microbianos não identificados (LU et al. 2020). Sabe-se que alguns indivíduos que apresentaram esse tipo de pneumonia não identificada trabalhavam em um mercado de frutos do mar que vendia animais vivos ilegalmente, incluindo aves, morcegos, marmotas e cobras (WANG et al., 2020d). Esses animais eram suspeitos de serem os hospedeiros intermediários responsáveis pela transmissão do SARS-CoV-2 para humanos (HUI et al, 2020).

Posteriormente, os morcegos foram sugeridos como principais reservatórios naturais, revelados com base em investigações evolutivas, proteômicas e genômicas, a partir da similaridade do sequenciamento do DNA (GIOVANETTI et al., 2020; LIU et al., 2020; PARASKEVIS et al., 2020). Devido a mutações genéticas do vírus nas regiões das ORFs e na glicoproteína S, houve a disseminação do SARS-CoV-2 de animais para humanos, ocorrendo, posteriormente, a transmissão de humano para humano (MASSOOD et al., 2020).

Foi apontada uma teoria quanto a origem do SARS-CoV-2 de forma acidental em laboratório (BLOOM et al., 2021), por mais que sejam raros, acidentes em laboratório que fazem pesquisas com coronavírus de morcegos podem acontecer, ao manipular culturas de vírus, ou amostras infectadas, isso pode ocorrer em ambientes com normas de biossegurança limitadas ou negligenciadas. Uma hipótese seria a de que o Laboratório do Instituto de Virologia de Wuhan na China, trabalharia com o sequenciamento de amostras de Swab anal de morcegos, detectando nessas a cepa de coronavírus (RatG13) conhecida por ser filogeneticamente semelhante ao SARS-CoV-2, posteriormente esse laboratório mudou para um endereço próximo ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan em Wuhan, onde foi relatado os primeiros casos do novo coronavírus, tratados como uma pneumonia não identificada. Essa mudança pode ter sido a razão desse acidente (WHO et al., 2021b).

No entanto, foi relatado que o risco de transmissão acidental do vírus no laboratório seria muito baixo, pois os laboratórios de Wuhan que faziam pesquisas com os coronavírus, seguiam as regras de biossegurança para manipulação desses microrganismos. Além disso, não foi evidenciado também infecção por SARS-CoV-2 durante a triagem sorológica da equipe de trabalhadores e nem relatado qualquer tipo de incidente durante o processo de deslocamento do laboratório para o outro ambiente (WHO et al., 2021b).

Portanto, é necessário ainda investigar as hipóteses de origem da COVID-19 para que estratégias mundiais sejam criadas a fim de diminuir os riscos de outros surtos futuramente (BLOOM et al., 2021).

O vírus foi se espalhando rapidamente entre as pessoas, incluindo pessoas que visitaram Wuhan, para outros 192 países e territórios do mundo (LIU et al., 2020). Acredita-se que essa rápida propagação do SARS-CoV-2 tenha sido em decorrência de um festival da Primavera de Wuhan em que milhares de pessoas se reuniram (GUO et al., 2020a). Em 25 de março de 2020, foram registrados, na China, um total de 81.218 casos de infecção por SARS CoV-2 e cerca de 3.281 mortes. Na Itália, foram confirmados 69.176 casos de COVID-19 e 6.820 mortes e, nos Estados Unidos, foram registrados 54.968 novos casos com 784 mortes (COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC, 2020). A Figura 3 mostra o agravamento da situação da COVID-19 em todo mundo.

Na América Latina, foi confirmado pelo Ministério da Saúde o primeiro caso de infecção pelo coronavírus em 25 de fevereiro de 2020. (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020). Posteriormente, em maio, a OMS declarou a América do Sul como o novo epicentro da COVID-19 (FEUER, 2020; OMS, 2020), devido ao expressivo número de casos no Brasil, sendo atualmente o terceiro país em número de casos confirmados com 21.516.967 casos confirmados e o segundo em número de mortes com 599.359 óbitos confirmados, atrás somente dos Estados Unidos (dados do dia 8 de outubro de 2021) (WHO, 2021a).



Figura 3: Distribuição global do SARS-CoV-2 e número de casos de infectados em 23 de março de 2020 (Adaptado de Massod et al., 2020).

Do período em que ocorreu a primeira onda de infecção pelo coronavírus até maio de 2020, a progressão no número de casos acabou sobrecarregando os recursos dos sistemas de saúde. Nos Estados Unidos, uma análise em 1,3 milhão de casos de SARS-CoV-2 mostrou que 14% dos pacientes precisaram ser internados, 2% em terapia intensiva, com uma taxa de 5% de mortalidade (STOKES et al., 2020).

Pacientes com comorbidade médica tiveram uma probabilidade 6 vezes maior de ser internado e 12 vezes maior de vir a óbito, quando se comparava com pacientes sem condições clínicas (STOKES et al., 2020). Uma maior taxa de mortalidade foi verificada em idosos a partir de 70 anos, independente se apresentavam doenças crônicas. Segundo a OMS, idosos acima de 60 anos são altamente afetados pela infecção, com a maior taxa de mortalidade para os acima de 80 anos, variando entre 10% a 27% (CDC Covid-19, 2020).

Além disso, estudos verificaram que entre as comorbidades que foram responsáveis por aumentar o risco de gravidade da doença, as que tiveram uma maior prevalência entre os pacientes hospitalizados foram: doença cardiovascular acometendo cerca de 32% dos pacientes, diabetes (30%) e doença pulmonar crônica (18%), outras condições também presentes incluíram hipertensão, obesidade, doença renal, câncer e pacientes imunocomprometidos (CAI et al., 2020; GARG et al.,

2020; GUAN et al., 2020; WU et al., 2020). A COVID-19 em pacientes menores de 19 anos parece ser menos comum e mais leve, com baixa porcentagem de casos relatados (ZIMMERMANN et al., 2020). No entanto, o CDC publicou dados recentes informando que em 2021 houve um crescimento no número de casos na faixa etária de 0 a 19 anos. No Brasil segundo a Vigilância epidemiológica até agosto de 2021, as notificações dos casos confirmados por COVID-19 aumentaram nessa faixa etária, porém ainda corresponde a uma porcentagem pequena em relação aos casos totais (FIOCRUZ et al., 2021; BRASIL et al., 2021b).

No período da segunda onda, que foi de julho a agosto de 2020, o número de casos aumentou de forma mais lenta e a taxa de mortalidade foi relativamente baixa em comparação com a primeira. O uso dos protocolos de controle e prevenção foi importante para a redução dos casos, como uso de máscaras que diminuiu o inóculo viral ao qual o indivíduo fica exposto assim diminuindo a gravidade das infecções (GANDHI et al., 2020).

1.2.1 Epidemiologia da COVID-19 no Brasil

Assim como em outros locais do mundo, a COVID-19 se espalhou rapidamente no Brasil. O governo declarou estado de emergência em 3 de fevereiro de 2020 e o primeiro caso confirmado pelo Ministério da Saúde foi em 25 de fevereiro de 2020 em um homem de 61 anos de São Paulo que teria retornado de uma viagem à Itália. Dois dias depois, cerca de 182 casos suspeitos foram anunciados em 16 estados brasileiros (BRASIL, 2020c; BRASIL, 2020d; BRASIL, 2020e). O primeiro óbito ocorreu em 17 de março de 2020, em um idoso que apresentava comorbidades como diabetes e hipertensão e, em 20 de março, a transmissão comunitária, quando não é identificada a origem da contaminação, pelo SARS-CoV-2 já era declarada em todas as regiões do Brasil (BRASIL, 2020c).

Inicialmente São Paulo foi o epicentro da pandemia, em seguida o Rio de Janeiro e, após duas semanas, as outras regiões do Brasil já apresentavam casos de COVID-19, sendo a região norte afetada posteriormente, com a notificação de vários casos, se tornando o segundo epicentro da doença, a partir de abril de 2020 (MOTA, 2020). Nesse período, como o vírus estava amplamente distribuído entre os estados, já era difícil detectar a área de propagação e de controlar sua disseminação no Brasil (MELO et al., 2020).

Com a introdução dos primeiros casos no país, os gestores nacionais decidiram adotar medidas de intervenção não farmacológica, orientadas pela OMS, para contenção de novos casos de infecção pelo novo coronavírus, entre elas: protocolos de higienização, distanciamento social (com

restrições de eventos que causassem aglomerações e circulação de pessoas) e isolamento domiciliar de indivíduos com sintomas respiratórios por 14 dias, a fim de evitar a sobrecarga dos serviços de saúde e, principalmente, das Unidades de Terapia Intensiva, já que estava no início e não se conhecia medicamentos efetivos e vacinas para a COVID-19 (BRASIL, 2020c; AQUINO et al., 2020).

Apesar de o Brasil contar com um sistema de saúde pública, o Sistema Único de Saúde (SUS), que é nacional e universal, e um sistema nacional de Vigilância epidemiológica, que abrange todos os estados, a adoção de medidas públicas para mitigar a rápida propagação do vírus no país não foram suficientes (BAMBRA et al., 2020; LANCET, 2020).

A esse respeito, o Brasil é um país continental de média renda, que apresenta diferenças significativas entre as regiões, incluindo o comportamento social, genética e situações econômicas, onde as disparidades socioeconômicas comprometem o acesso aos serviços ofertados de saúde, imprescindíveis para prevenção dos casos e manejo de pacientes. Ademais, o país apresenta precariedade de seu saneamento básico, falta de oportunidades de trabalho remoto, superlotação das moradias (BAMBRA et al., 2020; LANCET, 2020; MOTA, 2020; MARCOLINO et al., 2021) e uma alta prevalência de outras doenças infecciosas, como a dengue e a doença de Chagas (LORENZ et al., 2020; MARTINS-MELO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2018).

Destaca-se também o fato de que a atual liderança política brasileira não reconheceu a real importância e gravidade da pandemia, sendo contrária, muitas vezes, às orientações propostas pela OMS e pela comunidade científica, associando a adesão às medidas de distanciamento social a prejuízos à economia (MOTA, 2020; VENTURA et al., 2021; BIANCOVILLI et al., 2021). Sem o devido apoio governamental, outro desafio enfrentado durante a pandemia no Brasil foi a falta de disponibilidade de testes diagnósticos para o vírus e instalações adequadas para realização dos exames moleculares em larga escala, uma ação de controle necessária para rastrear os casos e isolar pessoas infectadas para evitar a transmissão do vírus (MOTA, 2020; MARCOLINO et al., 2021; CASTRO et al., 2021).

Todos esses aspectos contribuíram para a rápida progressão da pandemia e redução de recursos de saúde como de leitos de UTIs no Brasil, especialmente nos locais que não seguiram as medidas de distanciamento social ou que demoraram a implantá-la.

Dessa forma, o Brasil foi um dos países, em 2020, que apresentou aumento exponencial dos casos de COVID-19. Do primeiro caso registrado de SARS-CoV-2 no Brasil até o pico da pandemia e primeira onda (período de 25 de fevereiro de 2020 a 5 de novembro de 2020) foram somente 12 semanas, já na 20^a a 30^a semanas epidemiológicas, o Brasil apresentava 15.000 internações e 5.000

óbitos por COVID-19 em cada semana. Na 30^a à 44^a semanas epidemiológicas ainda na primeira onda, ocorre uma redução dos casos e óbitos. Entrando na segunda onda período que iria de 6 de novembro de 2020 a 30 de abril de 2021, entre as 60 e 70 semanas, o Brasil alcançou o pico máximo da pandemia por COVID-19, totalizando mais de 25 mil internações e 10 mil óbitos por semana epidemiológica (Figura 4).

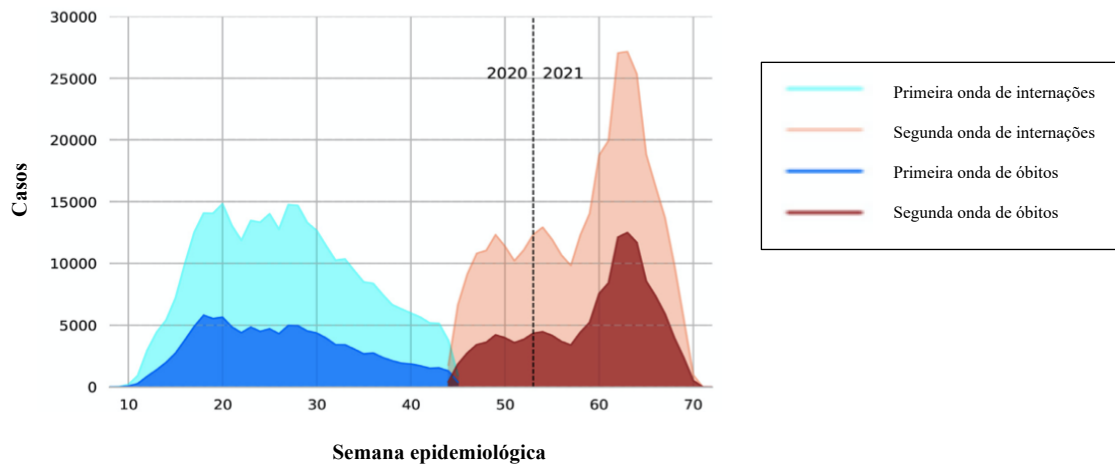


Figura 4. Número de casos, frequência de internações e óbitos por SARS-CoV-2 no Brasil durante as duas ondas de COVID-19. Os dados genômicos analisados foram disponibilizados pela base GISAID, correspondendo ao período de 25 de fevereiro de 2020 a 30 de abril de 2021 (Adaptado de Zeiser et al., 2021).

Essa situação ainda foi pior entre janeiro e abril de 2021, durante o período da segunda onda de casos nos centros urbanos, com destaque para Manaus, capital do Amazonas (SABINO et al., 2021), onde foi detectado o surgimento de uma nova variante do coronavírus P.1 (renomeada para Gamma pela OMS) que é 2,5 vezes mais transmissível que a cepa da primeira onda (de SOUZA et al., 2021), espalhando-se rapidamente pelo Brasil. Com o surgimento de novas variantes no final de dezembro de 2020 (501Y.V1 (B.1.1.7) no Reino Unido e 501Y.V2 (B.1.351) na África do Sul, e outras duas mutações do 501Y.V2 (E484K e K417N) (FONTANET et al., 2021) adicionado à falta de políticas adequadas, negação da pandemia e lentidão na aplicação de vacinas, o país viveu o período mais letal da pandemia, com um maior número de pacientes necessitando de internação em UTI e de ventilação mecânica invasiva. Registrando cerca de 1/3 do total de mortes diárias no mundo no final de março de 2021, atingindo mais de 4000 mortes por dia no início de abril de 2021 (MALTA et al., 2021).

No momento, o Brasil se depara com o impacto da nova variante (Delta) do SARS-CoV-2, detectada inicialmente na Índia, que parece ser cerca de 60% mais transmissível do que a variante alfa,

que já é altamente infecciosa, identificada no Reino Unido no final de 2020. Tal variante destaca-se por apresentar grau moderado de resistência às vacinas, o que leva os países com amplo acesso às vacinas a acreditarem que será possível diminuir os efeitos devastadores dessa variante. Infelizmente, o mesmo não é esperado em países com baixos estoques de vacinas, como os da África (CALLAWAY et al., 2021; BERNAL et al., 2021).

1.3 Transmissibilidade do SARS-CoV-2

Acredita-se que a infecção de seres humanos ocorreu através do contato com material biológico proveniente de morcegos, visto que se encontrou cerca de 96,2% de identidade entre o genoma do SARS-CoV-2 e o coronavírus RaTG13 de morcego (GUO et al., 2020). Já como hospedeiro intermediário foi sugerido o pangolim, vendido de forma ilegal nos mercados da China para uso na alimentação e medicina. Esse mamífero apresenta similaridade de sequência genômica com o SARS-CoV-2 que varia entre 85,5% e 92,4% (LAM et al., 2020).

Atualmente, sabe-se que pacientes sintomáticos com COVID-19 são os principais responsáveis pela propagação da SARS-CoV-2 entre humanos (KUMAR et al., 2020), onde disseminação a partir de aerossóis e/ou gotículas respiratórias oriundas principalmente da tosse e/ou espirros dos indivíduos infectados representam a principal fonte do vírus (JAYAWEERA et al., 2020). De interesse, indivíduos pré-sintomáticos ou assintomáticos também podem produzir e transmitir gotículas através do ato normal de falar e respirar (ASADI et al., 2020).

Estudos recentes sobre o SARS-CoV-2 indicam que esses coronavírus são capazes sobreviver em temperatura ambiente e umidade relativa de 65% por alguns dias (VAN DOREMALEN et al., 2020; CHIN et al., 2020), facilitando sua transmissão pelo ar. Também há estudos demonstrando a possibilidade de transmissão por meio de água e alimentos contaminados (ABOUBAKR et al., 2021).

1.4 Manifestações clínicas

Cerca de 80% dos pacientes com COVID-19 apresentam a forma assintomática da doença ou sintomas leves a moderados, enquanto aproximadamente 15% podem progredir para sintomas graves, como pneumonia. Ainda, cerca de 5% podem desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e/ou falência de múltiplos órgãos (HUANG et al., 2020). Como à SARS e MERS, os sintomas mais comuns de COVID-19 são febre, fadiga e sintomas respiratórios, incluindo tosse, dor de garganta e falta de ar (HUANG

et al., 2020; WU et al., 2020). Outros sintomas também relatados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 incluem: dores musculares ou corporais, dor de cabeça, anosmia, ageusia, congestão nasal, náusea ou vômito e diarreia (CDC, 2021). Na figura 5, são apresentadas as principais manifestações sistêmicas que podem ocorrer durante a doença.

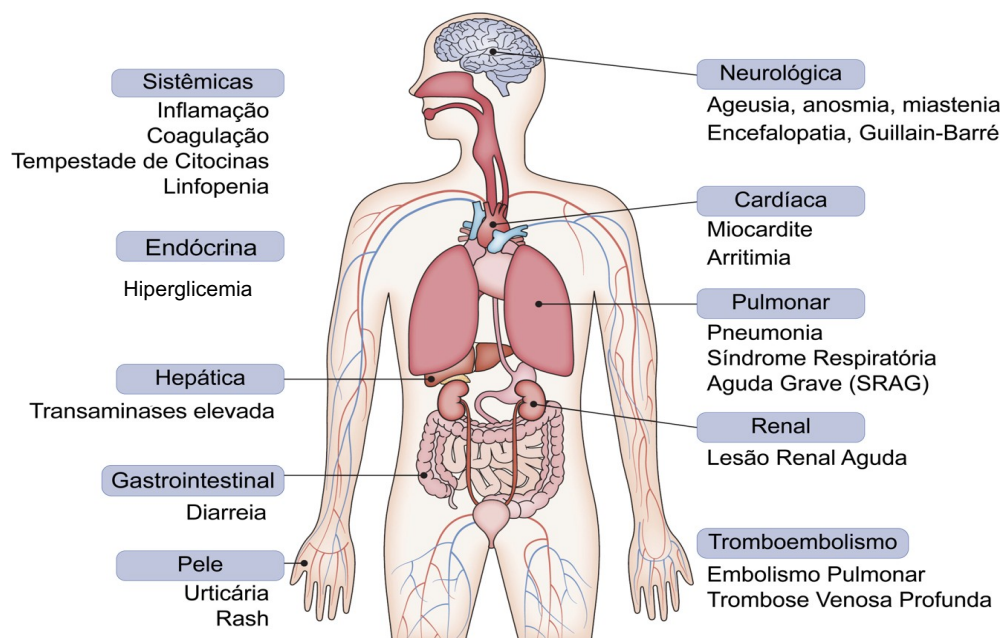


Figura 5. Manifestações clínicas sistêmicas que podem ocorrer em pacientes com COVID-19 (Adaptado de Asselah et al., 2020).

1.5 Alterações laboratoriais

O SARS-CoV-2 também tem um impacto relevante no sistema hematopoiético e na hemostasia. As alterações que ocorrem nos exames hematológicos podem auxiliar no monitoramento da doença, inclusive para indicar a suspeita de casos mais graves e otimizar o tratamento para o paciente (TERPOS et al., 2020; TOLEDO et al., 2020). Os achados mais comuns nos exames hematológicos são: redução de linfócitos (GUAN et al., 2020; RUAN et al., 2020; WANG et al., 2020c), presença de linfócitos atípicos (reativos) (FANet al., 2020), aumento de neutrófilos (CHEN et al., 2020; QIAN et al., 2020a; MO et al., 2020), redução de eosinófilos (SUN et al., 2020; ZHANG et al., 2020d; LIU et al., 2020), trombocitopenia moderada (SUN et al., 2020) e, em alguns casos, trombocitose (RUAN et al., 2020, LIPPI et al., 2020). A contagem de leucócitos pode ser normal, reduzida (GUAN et al., SUN et al., 2020, 57) ou aumentada (ZHOU et al., 2020b; CHEN et al., 2020; WANG et al., 2020a). Conforme um trabalho de meta-análise (HENRY et al., 2020), os casos associados a maior gravidade da

doença e até risco de óbito apresentavam quadros de leucocitose, linfopenia e trombocitopenia.

Segundo Terpos et al. (2020), nos primeiros dias da doença, os pacientes apresentam alterações inespecíficas, com a contagem de leucócitos e dos linfócitos podendo estar levemente reduzida. Posteriormente, por volta do 7º ao 14º dia de infecção, ocorre acometimento dos órgãos (pulmão, coração e trato gastrointestinal) que apresentam maior expressão da enzima ACE2, o receptor de superfície utilizado pelo SARS-CoV-2 para adentrar a célula hospedeira (ZHOU et al., 2020c). Assim, observa-se o quadro clínico característico da COVID-19, além de aumento significativo dos níveis de mediadores inflamatórios e citocinas (LI et al., 2020). Nesse período da infecção, verifica-se a redução expressiva na contagem de linfócitos, característica evidente em pacientes que foram a óbito comparando-se com os que sobreviveram (ZHOU et al., 2020b), o que o torna um possível e interessante indicador preditivo da evolução do paciente.

Essa redução significativa no número absoluto de linfócitos pode ser possivelmente explicada pelo fato de essas células possuírem receptores de ACE2 em sua superfície, o que gera infecção direta e lise pelo SARS-CoV-2. Pode ocorrer também apoptose dos linfócitos pelo processo inflamatório sistêmico com o recrutamento de citocinas pela atrofia de órgãos linfoides, como o baço, diminuindo a renovação de linfócitos e, por último, por um quadro de acidose láctica, resultando na diminuição de linfócitos, evidente em pacientes com a forma grave da COVID-19 (TERPOS et al., 2020).

Pacientes com COVID-19, também podem apresentar anormalidades nos exames de hemostasia, como um prolongamento no tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada, aumento dos produtos de degradação da fibrina, com trombocitopenia grave e, conseqüentemente, coagulação intravascular disseminada (CID), com risco de morte para o paciente, situação que requer um maior controle dos exames para possível intervenção imediata. Há também o aumento de D-dímero, que pode levar ao agravamento da doença, com surgimento de microtrombos nos vasos sanguíneos periféricos e outros distúrbios causados pela coagulação (HUANG et al., 2020; CHAN et al., 2020; JIN et al., 2020).

São relatadas também alterações nos índices inflamatórios, como o aumento de IL-6, aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS), aumento dos níveis de desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR) e de biomarcadores como enzimas musculares, além de alterações nas funções cardíaca (Troponina I), renal (Ureia/Creatinina) hepática (TGO/TGP), aumento da procalcitonina sérica e ferritina, essas consideradas como fatores de mau prognóstico da doença (JIN et al., 2020).

1.6 Imunopatologia da COVID-19

A COVID-19 é considerada uma doença imunomediada capaz de afetar vários órgãos e sistemas. Pacientes com o agravamento da doença ou que foram a óbito mostraram hiperinflamação e eram mais propensos a desenvolver manifestações neurológicas, relacionando a doença clínica com características neuroimunológicas (BAHRAMI et al., 2020; LOTFI et al., 2020; SAHU et al., 2020; YAZDANPANA et al., 2020).

Numa resposta imune contra infecções virais, geralmente os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) são responsáveis por identificarem padrões moleculares associados a padrões derivados de vírus (PAMPs), como o RNA viral. Os vírus desencadeiam várias respostas imunes no hospedeiro, estando envolvido principalmente na liberação de citocinas pró-inflamatórias e na indução e maturação de células dendríticas e aumento da síntese de interferons tipo I (IFNs), que são essenciais na diminuição da propagação viral (KOYAMA et al., 2008; LAZEAR et al., 2019; FELZENSTEIN et al., 2020; NAQVI et al., 2020; PROMPETCHARA et al., 2020).

Para eliminar a COVID-19, após a infecção por SARS-CoV-2, ocorre a ativação da resposta imune inata e adaptativa. A resposta imune inata é rápida e bem coordenada, representando a primeira linha de defesa contra a infecção viral. Na resposta imune adaptativa, as células T CD4⁺ estimulam as células B a produzirem anticorpos específicos contra o vírus, como imunoglobulina G e M (IgG e IgM), e as células T CD8⁺ destroem diretamente as células infectadas com vírus. As células T auxiliares (CD4⁺) produzem citocinas pró-inflamatórias e mediadores para auxiliar no recrutamento de outras células do sistema imunológico. Sabe-se que o SARS-CoV-2 pode bloquear o sistema de defesa imune do hospedeiro reduzindo as funções das células T, induzindo a mecanismo de apoptose. Além disso, a produção de fatores de complemento pelo hospedeiro, como C3a e C5a, e anticorpos são fundamentais para eliminar a infecção viral (LU et al., 2011; TRAGGIAI et al., 2004; NIU et al., 2018; MORTAZ et al., 2020).

Porém, uma resposta inflamatória inata excessiva e a desregulação da resposta imune adaptativa do hospedeiro podem gerar lesões prejudiciais aos tecidos tanto no local de entrada do vírus quanto a nível sistêmico. Esse descontrole generalizado da defesa imunológica do hospedeiro, com a liberação exacerbada de citocinas, também é chamado de “tempestade de citocinas”. Assim, é necessário compreender os mecanismos de desregulação e de escape imunológico do SARS-CoV-2, para um melhor manejo clínico dos casos graves e para evitar a transição de casos leves para graves (WU et al., 2020).

Estudos têm destacado alterações relevantes na resposta imune dos pacientes com COVID-19, incluindo alterações na contagem de leucócitos, que pode variar entre leucopenia, leucocitose e linfopenia, sendo esta última a mais comum (HUANG et al., 2020; CHEN et al., 2020), e uma modulação em neutrófilos totais, sendo marcas presentes e que parecem estar associadas à gravidade da doença e ao óbito (ZHOU et al., 2020a; WU et al., 2020). Também já foi relatado que pacientes graves exibiram uma diminuição nos níveis absolutos de células CD4⁺ circulantes, células CD8⁺, células B e células natural killers (NK), bem como uma diminuição de monócitos, eosinófilos e basófilos. A maioria desses pacientes também apresentou níveis séricos significativamente aumentados de citocinas pró-inflamatórias equimiocinas (IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP-10, MCP-1, CCL3 e TNF α) (QIN et al., 2020). Outro estudo mostrou que pacientes com COVID-19 também apresentaram níveis elevados de proteína C reativa ultrasensível e de procalcitonina séricos, conhecidos como marcadores de inflamação, ligados a altos riscos de mortalidade e lesão de órgãos (LI et al., 2020).

1.7 Diagnóstico

Diversos testes laboratoriais podem ser empregados no diagnóstico da COVID-19 (Figura 6), sendo o teste molecular RT-qPCR (do inglês *real-time reverse-transcription polymerase chain reaction* ou transcrição reversa em tempo real seguida por reação em cadeia da polimerase) considerado o padrão ouro. Há também os testes sorológicos que detectam anticorpos específicos (IgA, IgM e/ou IgG) produzidos contra o SARS-CoV-2, como: ELISA, quimioluminescência, e teste imunocromatográfico do antígeno SARS CoV-2 em amostras do trato respiratório superior (CDC, 2020; VASHIST, 2020; WHO, 2020c).

1.7.1 Teste molecular

A RT-qPCR é o teste laboratorial para diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, utilizado como escolha nos casos de pacientes sintomáticos na fase aguda (BRASIL, 2020a). O exame de RT-qPCR para COVID-19 é baseado na pesquisa do material genético do vírus (RNA) que é extraído de amostras coletadas do trato respiratório, como *swab* da nasofaringe e/ou orofaringe, aspirado traqueal, escarro e lavado broncoalveolar (SINGHAL et al., 2020; ZHANG et al., 2020b; YIN et al., 2018). Para um maior controle de qualidade e confiabilidade dos resultados, é necessário que a coleta do material biológico seja realizada no período sintomático da infecção, uma vez que há uma maior carga viral na primeira semana da doença,

notadamente entre o terceiro e quinto dia a partir do início dos sintomas. Além disso, cuidados são necessários na fase pré-analítica para garantir a qualidade da amostra e resultados exatos, como controlar a forma da coleta, manuseio e transporte da amostra biológica (BRASIL, 2020b). Wang et al. (2020b) demonstraram, em estudo com 1.070 amostras de 205 pacientes com COVID-19, que a sensibilidade do teste é de, respectivamente, 32%, 63%, 72% e 93% em *swab* orofaríngeo, *swab* nasofaríngeo, escarro e lavado broncoalveolar.

Dentre os principais ensaios de RT-qPCR para COVID-19 estão o do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e o da OMS. O do primeiro é um ensaio amplamente utilizado, cujo kit contém *primers* para 2 regiões do gene presentes no nucleocapsídeo do vírus (N1 e N2) e para o gene RNase-P humano, para confirmar que a extração de RNA ocorreu de maneira adequada (TANG et al., 2020). Esse ensaio apresenta diferença ao da OMS, o qual tem como alvo os genes RdRP e E do SARS-CoV-2 (CORMAN et al., 2020). A fim de evitar alguma reação cruzada com outros coronavírus, ao menos dois controles positivos (alvos moleculares) precisam ser incluídos no ensaio. Devido à evolução e probabilidade de variações/mutações no genoma do SARS-CoV-2, há uma necessidade de sempre otimizar e compartilhar os oligonucleotídeos e o genoma do SARS-CoV-2 utilizados mundialmente (OSORIO e CORREIA-NEVES et al., 2021).

No que se refere aos resultados, erros técnicos e/ou contaminação do reagente podem provocar resultados falsos positivos (SETHURAMAN et al. 2020). Um resultado falso positivo pode rotular de forma errada a pessoa como infectada, gerando várias consequências como um isolamento, quarentena sem necessidade e o rastreamento de contato com outras pessoas (WOLOSHIN et al., 2020). Já um resultado falso-negativo pode ser pior, pois as pessoas infectadas podem não ser isoladas e, conseqüentemente, infectar várias outras (KUCIRKA et al., 2020).

1.7.2 Teste sorológico

Embora os ensaios moleculares baseados em RT-qPCR sejam considerados referência no diagnóstico da COVID-19, ensaios sorológicos de última geração também surgiram rapidamente (ABBASI, 2020; PETHERICK, 2020; AMANAT et al., 2020).

Os testes sorológicos detectam anticorpos produzidos contra SARS-CoV-2 a partir de amostras de sangue. Apresentam utilidade limitada em infecções agudas, pois as respostas dos anticorpos às infecções virais demoram dias, ou até semanas, para serem identificadas de forma

confiável (GUO et al., 2020b). Estima-se que apenas 50% dos pacientes com COVID-19 tenham anticorpos detectáveis no soro antes de 7 a 10 dias após o início dos sintomas. Esses exames podem ter mais relevância para diagnosticar infecções assintomáticas ou quando o paciente apresenta complicações tardias associadas a COVID-19 e o teste de RT-qPCR é liberado falsamente como negativo, por baixa quantidade do vírus na amostra clínica. Como todo teste sorológico, um resultado negativo da sorologia não exclui a possibilidade da doença (TO et al., 2020; LONG et al., 2020).

Dentre as principais metodologias utilizadas para quantificação dos anticorpos (IgG e IgM) contra SARS-CoV-2 estão os ensaios ELISA e o imunoenensaio quimioluminescente (CLIA). São exames importantes para detectar os títulos de anticorpos, ajudando a estudar como o sistema imune responde ao SARS-CoV-2 (PINTO et al., 2020; SHEN et al., 2020; ROGERS et al., 2020). Porém são testes mais trabalhosos, que requerem maior tempo de execução. Dessa forma, foram criados testes comerciais de anticorpos para a triagem rápida de COVID-19. São imunoenaios baseados em imunocromatografia de fluxo lateral (LFIA), que fornecem resultados qualitativos, são pequenos e portáteis, podendo ser realizados no local do atendimento médico (ASSELAH et al., 2021).

Um estudo de meta-análise mostrou que as sensibilidades dos testes variam de 66% para os testes rápidos (LFIA) a 98% para CLIA (LISBOA et al., 2020), sendo que o maior tempo do início dos sintomas foi determinante para uma maior sensibilidade. Já as especificidades são consideradas ótimas, alcançando 99%. De interesse, esses ensaios sempre precisam ser otimizados, como parte de um algoritmo para aumentar o nível de precisão dos resultados (DEEKS et al., 2020; GEURTSVAN et al., 2020).

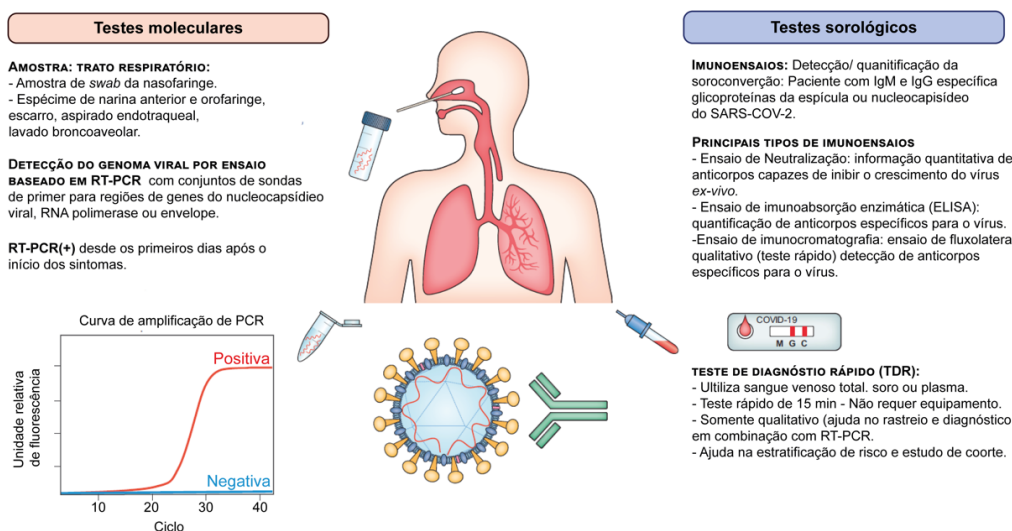


Figura 6. Diagnóstico laboratorial da COVID-19. Realizado por meio de testes sorológicos como o ensaio de imunobSORÇÃO enzimática (ELISA) e testes rápidos (imunocromatografia de fluxo lateral) e pelo teste molecular PCR com transcrição reversa.

1.7.3 Diagnóstico por imagem

Os exames de diagnóstico por imagem aplicados a pacientes com COVID-19 que reportam desconforto respiratório são a radiografia de tórax ou Tomografia Computadorizada (TC). Trazem como achados característicos mais comuns o processo infiltrativo, que pode ser visto inicialmente unilateral e, conforme o tempo avança e a doença progride, tende a se tornar mais confluyente e bilateral, resultando desde variações nas opacidades em vidro fosco (WANG et al., 2020a; CHUNG et al., 2020) a consolidações densas e ligadas a infiltrados bilaterais difusos com distribuição bibasilar (LAL et al., 2020). Outras características observadas em imagens de TC que avaliam as lesões nos pulmões dos pacientes com COVID-19 incluem: padrão de pavimentação em mosaico, alterações das vias aéreas e sinal de halo invertido (FANG et al., 2020; QIAN et al., 2020; BERNHEIM et al., 2020).

1.8 Terapia e Vacinas

Desde o início da pandemia, várias estratégias terapêuticas foram indicadas na tentativa de controlar o SARS-CoV-2, incluindo as terapias de suporte e as direcionadas às vias de eliminação do vírus (ZHANG et al., 2020a). Até o momento, não há tratamento antiviral comprovado para COVID-19 (SHE et al., 2020; SIDDIQUI et al., 2021; SOLEIMANPOUR et al., 2021). Desse modo, os agentes terapêuticos utilizados incluem o IFN- α , antibióticos de amplo espectro, antivirais e terapias com esteroides (GUAN et al., 2020; HUANG et al., 2020). Além disso, muitos pacientes fazem uso de oxigenoterapia, ao passo que os gravemente enfermos, recebem suporte de ventilação mecânica (GUAN et al., 2020; GAVRIATOPOULOU et al., 2021).

Segundo o Protocolo de Diagnóstico e Tratamento para Pneumonia desencadeada por COVID-19 (7ª edição), publicado pela Comissão Nacional de Saúde e Administração Estadual de Medicina Tradicional Chinesa, vários agentes terapêuticos podem ser utilizados no tratamento de COVID-19, destacando-se os antivirais (interferon alfa (IFN - α), lopinavir / ritonavir, fosfato de arbidol cloroquina e ribavirina). Para pacientes em estado grave, com ampla lesão pulmonar, e níveis sistêmicos elevados de IL-6, é indicado o uso do tocilizumabe. Já para pacientes com nível crítico da doença, recomenda-se a administração de glicocorticoides por um breve período, que varia entre 3 a 5 dias (GUIDELINE, 2020).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou alguns

medicamentos para uso emergencial e com registro sanitário para o tratamento da COVID-19, que incluem: Rendesivir, Casirivimabe e Imdevimabe, Banlanivimabe e Etesevimab, Regkirona (regdanvimabe) e Baricitinibe (BRASIL, 2021a).

Vacinas desenvolvidas

Devido ao impacto na saúde pública mundial pela COVID-19 e aos avanços tecnológicos na biologia molecular e genética, foi possível que vacinas com eficácia, segurança e qualidade, que levariam décadas para serem desenvolvidas, tivessem seu tempo de produção reduzido para menos de dois anos (WU et al., 2020).

As várias vacinas que estão em desenvolvimento têm suas tecnologias baseadas principalmente em: RNA e DNA, proteínas, partículas parecidas com o vírus, baseadas em vetores e as com o vírus vivos atenuado ou inativado (THANH et al., 2020).

De acordo com a OMS, em 8 de outubro de 2021, havia 126 vacinas em desenvolvimento clínico e 194 vacinas candidatas para avaliações pré-clínicas. Nesse período, 7 vacinas estavam aprovadas para uso pela OMS, a saber, Moderna, Pfizer/BioNTech, Janssen (Johnson&Johnson), Oxford/Astrazeneca (AZD1222), Covishield (Oxford/Astrazeneca formulation), Sinopharm (BBIBP-CorV) e Sinovac (CoronaVac) (BASTA E MOODIE, 2021; WHO, 2021c).

Para acabar com a pandemia de COVID-19 é fundamental que ocorra o controle do vírus, por meio da vacinação equitativa da população. Para isso, é necessário que haja o acesso geral às vacinas que são comprovadamente seguras e eficazes no momento. Nesse sentido, o mundo vem empenhando-se para implementar os esquemas de vacinação contra a COVID-19, no entanto, alguns países vêm enfrentando dificuldades nesse processo, que têm sido atribuídas a uma produção limitada de doses, falta de organização e planejamento para adquirir as vacinas e distribuir entre a população (WHO, 2021b; AMAKU et al., 2021).

Em agosto de 2021 somente 15,3% da população mundial tinha sido totalmente vacinada e no Brasil, uma parcela apenas de 20,83% da população estava completamente imunizada contra a COVID-19. Dessa forma, como a taxa de vacinação no mundo ainda é pequena, o número de casos confirmados e de mortes continua aumentando em vários países (MATHIEU et al., 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a qualidade de vida da população brasileira durante a pandemia de COVID-19 e verificar se a infecção com o vírus da dengue interfere na COVID-19.

2.2 Objetivos específicos:

- Analisar aspectos físicos, psicológicos, sociais e econômicos da população brasileira durante a pandemia de COVID-19.
- Verificar se a infecção prévia e a coinfeção com o vírus da dengue influenciam os parâmetros laboratoriais e as manifestações clínicas de pacientes com COVID-19.

MANUSCRITOS PUBLICADOS

Artigo 1

Título do artigo: Repercussion of COVID-19 Pandemic on Brazilians' Quality of Life: A Nationwide Cross-Sectional Study

Periódico: International Journal of Environmental Research and Public Health

Ano: 2020 Volume: 17 Página: 8554

DOI: 10.3390/ijerph17228554

Artigo 2

Título do artigo: Clinical and biochemical parameters of COVID-19 patients with prior or active dengue fever

Periódico: Acta Tropica

Ano: 2021 Volume: 214 Página: 105782

DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105782.



Article

Repercussion of COVID-19 Pandemic on Brazilians' Quality of Life: A Nationwide Cross-Sectional Study

Isabella Teotônio ^{1,2}, Mariana Hecht ^{1,2}, Luiz Claudio Castro ^{1,2} , Lenora Gandolfi ^{1,2},
Riccardo Pratesi ^{1,2} , Eduardo Y. Nakano ³ , Renata Puppim Zandonadi ⁴ and
Claudia B. Pratesi ^{5,*}

¹ Interdisciplinary Laboratory of Biosciences and Celiac Disease Research Center, School of Medicine, University of Brasilia, Brasilia 70910-900, Brazil; isabella.msn.rocha@gmail.com (I.T.); marianahecht@gmail.com (M.H.); Lcgcastro@unb.br (L.C.C.); lenoragandolfi1@gmail.com (L.G.); pratesiunb@gmail.com (R.P.)

² School of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia 70910-900, Brazil

³ Department of Statistics, University of Brasilia, Brasilia 70910-900, Brazil; eynakano@gmail.com

⁴ Department of Nutrition, School of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia 70910-900, Brazil; renatapz@unb.br

⁵ College of Population Health, University of New Mexico, Albuquerque, NM 87131-0001, USA

* Correspondence: cprates@eckerd.edu; Tel.: +1-407-230-1661

Received: 1 October 2020; Accepted: 11 November 2020; Published: 18 November 2020



Abstract: The COVID-19 outbreak, caused by Sars-Cov-2, was officially declared a global pandemic in February 2020, after an unexpected increase in hospitalization and mortality. When faced with this new disease, social and physical distancing and quarantine emerged as solutions to reduce virus transmission. This article examines the quality of life (QoL) of the Brazilian population's during this period of isolation, due to the COVID-19 pandemic by analyzing; physical, psychological, social, and economic aspects. An online survey was distributed from 27 May to 14 August of 2020. A total of 1859 surveys were completed. Our results indicate that Brazilians were more affected by economic and social aspects than psychological and physical. Unemployed participants and individuals who tested positive for COVID-19 presented the lowest QoL. Females showed worst QoL scores than males, but having children did not influence the score. Higher educational level was associated with a better perception of QoL. Not following social distancing guidelines presented better scores in the psychological domain than the ones following restrict or partial social distancing rules. This study is the first to evaluate adults' QoL related to the Sars-Cov-2 pandemic in Brazil at a national level. Our data may help health authorities identify the main factors affecting the QoL of the Brazilian population, thereby orientating them to recover after the pandemic.

Keywords: Brazilian population; COVID-19; pandemic; quality of life

1. Introduction

The world population has been greatly affected by the Sars-Cov-2 (Coronavirus Disease 2019—COVID-19) pandemic, and the related economic, social, psychological, environmental, and public health consequences. The disease brought the risk of death from infection along with unbearable psychological pressure to people in the world [1]. By 14 August of 2020, there were 20,730,456 cases of COVID-19, and 731,154 deaths were registered in the world [2]. Almost half of the official cases ($n = 11,109,443$ cases; 53.6%) and deaths ($n = 402,734$ deaths; 53.61%) occurred in Americas. In South America, Brazil is the country with the largest number of registered cases of COVID-19 (63.7%, $n = 3,164,785$, until 14 August, 2020) and deaths (62.9%, $n = 104,201$ in the same period) [2,3].

Unfortunately, these numbers could be higher, due to the lack of testing and diagnosis capability at the beginning of the pandemic.

The relationship between the perception of vulnerability (i.e., unemployment, food, and job insecurity) and low quality of life (QoL) is widely accepted, however there are relatively few studies that link the current pandemic to reduced QoL in the general population of Brazil [4,5]. Taking into account the relevance of QoL, it is necessary to consider the consequences of the pandemic for the population [6,7]. Therefore, it is imperative to understand how the population impacted, especially in countries severely affected by the pandemic [8]. In Brazil, people are experiencing known risk factors for depression and anxiety, such as social isolation, food insecurity, unemployment, and or family income reduction. The economic uncertainty both during and after the pandemic aggravates these factors [9]. Consequently, this scenario of fear and uncertainties can affect the individuals' perceptions of QoL.

Studies on this pandemic's psychological impact on patients, medical staff, children, and older adults have been executed [1,10–12]; however, no study has looked into the QoL in the Brazilian population during these difficult times [7]. This study aimed to evaluate the Brazilian population's QoL during the pandemic and the subsequent restrictive measures established to curb the infection rate. We expect to identify the main factors influencing the Brazilian population's QoL during the pandemic to help in the recovery. Although there is no data on the QoL of the Brazilian population before the pandemic for comparison, knowing the population's QoL during the pandemic will allow for future research to compare the current pandemic and possible future pandemics. Results can also make possible future comparisons with post-pandemic data showing how the pandemic affected the population.

2. Methods

2.1. Study Design and Instrument

This nationwide cross-sectional study was performed using a self-administered instrument (Appendix A) to investigate individuals' QoL during the Sars-CoV-2 pandemic in Brazil. Our instrument was based on the World Health Organization Quality of Life Instruments (WHOQOL-BREF) Brazilian-Portuguese version [13], and the phrase "during the pandemic" was added to the questions to fit the current situation. Moreover, due to the pandemic's economic impact, five questions to assess the respondents' economic well-being composed the instrument (Appendix A), and the participants were also asked if they were diagnosed with COVID-19 (positive PCR-test). Therefore, the instrument was composed of four domains (with five questions each) to evaluate the QoL (physical, psychological, social, and economic). Each item was evaluated using a 5-point Likert scale (1 being the worst perception of QoL and 5 the best). Therefore, each domain could range from 5 to 25 points. Socioeconomic and demographic characteristics, such as gender, age, marital status, the state where responders currently reside were also included to compare the QoL among these variables.

The instrument was placed on the online platform SurveyMonkey® from 27 May to 14 August of 2020. Volunteers received the questionnaire's link, inviting them to participate through nationwide recruitment done through email, messaging apps, and social networks.

2.2. Participants and Ethics Approval

This study was performed with a convenience sample, where individuals from the entire country were recruited to participate. Researchers wanted to evaluate the QoL during the Sars-CoV-2 of the Brazilian population. Ethical approval was obtained for this study by the Ethics Committee University of Brasília (CAEE 30555220.3.0000.0008). The study followed the guidelines established by the Declaration of Helsinki and followed the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. Once the respondents received and opened the questionnaire's link, the inclusion criteria were explained. The inclusion criteria for participation were; participants had

to be Brazilian, living in Brazil, aged 18 years or older, and agree to participate in the study before opening the questionnaire. Those that did not agree to participate were directed to a page thanking them for their time; while participants that agreed were directed to the survey.

2.3. Statistical Analysis

Analysis of the data was done utilizing the GoogleForms[®] tool and IBM SPSS Statistics for Windows version 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). The statistical analysis was carried out, where higher scores indicate a higher QoL. Questions left blank were substituted by a median value of the corresponding dimensions. The total score was calculated for each participants' characteristics. If more than 20% of the questions were left blank, the questionnaire was eliminated from the analysis.

The descriptive statistics (mean, median, standard deviation, floor effect, and ceiling effect) of the questionnaire's subscales were presented. The within-subject comparisons of domain means were performed by one-way repeated measures ANOVA followed by Bonferroni's post-hoc tests. A Student's *t*-test and Variance Analysis (ANOVA) followed by Tukey post-hoc analysis was used to compare the domains' values with the socioeconomic and demographic variables. All tests considered two-tailed hypotheses with a significance level of 5%.

2.4. Factor Validity

The factor validity was verified by confirmatory factor analysis. The Chi-squared test of minimum discrepancy (χ^2), the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), and the Comparative Fit Index (CFI) evaluated the factor validity [14]. Both RMSEA and CFI ranges from 0 to 1 (RMSEA = 0 and CFI = 1 indicate a perfect fit). The model fit is accepted when RMSEA is less than or equal to 0.05 [15], and CFI is greater than or equal to 0.9. The four domains presented a good fit in the confirmatory factor analysis (RMSEA = 0.0068 (95% CI: 0–0.0157); CFI = 0.9992 and $\chi^2 = 109.63$; $df = 101$; $p = 0.262$) [14,16].

3. Results

From 27 May to 14 August of 2020, 1877 respondents accessed the questionnaire, and of those, 1859 individuals from all five regions in Brazil (North, Northeast, Midwest, South, and Southeast) that met the inclusion criteria, answered the questionnaire. Most of participants were female ($n = 1349$; 72.56%); white ($n = 1096$; 60.88%); with children ($n = 966$; 53%); living in urban areas ($n = 1771$; 95%); have post-graduate degrees ($n = 993$; 53.4%) and a half of them (50.32%) age < 39 y/o., and 95% of them live in urban areas. The minority were unemployed ($n = 130$; 7%) (Table 1). During the collection, most participants ($n = 1800$; 97%) did not test positive for Sars-Cov-2. There was no significant difference between the percentage of COVID-19 prospects with demographic and socioeconomic variables, except for educational level, where postgraduates had a higher positive percentage (Supplementary file—Table S1). Many participants had a family member who tested positive ($n = 300$; 16%). A small number of participants did not follow social isolation measures ($n = 1.8\%$) (Table 1).

Table 1. Quality of life by socioeconomic and demographic variables of Brazilian individuals during the pandemic period.

Sub-Scores and Scale Subcategorized by the Characteristics of Participants	Psychological		Social		Physical		Economic		Total	
	Mean (SD)	p	Mean (SD)	p	Mean (SD)	p	Mean (SD)	p	Mean (SD)	p
Gender *										
Female (n = 1349)	15.20 (3.88) ^a	0.000	14.63 (3.42) ^a	0.001	17.44 (2.99) ^a	0.000	14.51 (4.92) ^a	0.060	61.79 (11.68) ^a	0.000
Male (n = 510)	16.42 (3.49) ^b		15.22 (3.31) ^b		18.08 (2.84) ^b		14.99 (5.06) ^a		64.71 (10.88) ^b	
Age *										
<40 y/o (n = 933)	14.74 (3.77) ^a	0.000	14.52 (3.30) ^a	0.000	17.07 (2.98) ^a	0.000	14.02 (4.96) ^a	0.000	60.34 (11.32) ^a	0.000
≥40 y/o (n = 921)	16.34 (3.69) ^b		15.08 (3.47) ^b		18.17 (2.85) ^b		15.27 (4.88) ^b		64.85 (11.33) ^b	
Marital status *										
Without partner (n = 933)	15.10 (3.89) ^a	0.000	14.67 (3.42) ^a	0.092	17.37 (2.96) ^a	0.000	14.03 (4.95) ^a	0.000	61.17 (11.51) ^a	0.000
With partner (n = 924)	15.97 (3.69) ^b		14.93 (3.36) ^a		17.87 (2.95) ^b		15.25 (4.91) ^b		64.02 (11.41) ^b	
Ethnicity **										
White (n = 1096)	15.74 (3.82) ^a		15.02 (3.40) ^a		17.85 (3.02) ^a		15.15 (5.03) ^a		63.75 (11.72) ^a	
Brown (n = 515)	15.20 (3.78) ^b	0.005	14.41 (3.34) ^b	0.001	17.37 (2.86) ^{bc}	0.000	13.96 (4.66) ^b	0.000	60.93 (10.96) ^{bc}	0.000
Black (n = 144)	14.81 (3.67) ^b		14.16 (3.15) ^b		16.67 (2.73) ^b		13.15 (4.94) ^b		58.78 (10.63) ^b	
Yellow/Indigenous (n = 45)	15.87 (3.68) ^{ab}		14.87 (3.63) ^{ab}		18.24 (2.84) ^{ac}		15.27 (4.93) ^{ab}		64.24 (11.79) ^{ac}	
Children living at home *										
No (n = 966)	15.40 (3.75) ^a	0.103	14.88 (3.42) ^a	0.265	17.63 (2.97) ^a	0.804	14.87 (4.96) ^a	0.024	62.80 (11.50) ^a	0.414
Yes (n = 855)	15.70 (3.89) ^a		14.71 (3.37) ^a		17.60 (2.98) ^a		14.35 (4.95) ^b		62.35 (11.63) ^a	
Place of residency *										
Urban area (n = 1771)	15.51 (3.81) ^a	0.177	14.77 (3.39) ^a	0.085	17.61 (2.97) ^a	0.546	14.67 (4.97) ^a	0.201	62.56 (11.55) ^a	0.569
Rural area (n = 81)	16.10 (3.90) ^a		15.43 (3.42) ^a		17.81 (3.00) ^a		13.95 (4.81) ^a		63.30 (11.32) ^a	
Educational level **										
High school (n = 169)	15.47 (4.54) ^a		13.95 (3.81) ^a		17.38 (2.96) ^a		11.81 (5.00) ^a		58.62 (12.36) ^a	
Higher Education (n = 693)	15.28 (3.97) ^a	0.063	14.67 (3.37) ^b	0.000	17.52 (3.07) ^a	0.190	13.79 (4.90) ^b	0.000	61.26 (11.73) ^b	0.000
Postgraduate (n = 993)	15.72 (3.56) ^a		15.02 (3.32) ^b		17.73 (2.89) ^a		15.71 (4.69) ^c		64.19 (10.98) ^c	
Professional occupation **										
Unemployed (n = 130)	14.25 (4.03) ^a		14.02 (3.57) ^a		16.68 (2.89) ^a		10.19 (4.30) ^a		55.14 (10.94) ^a	
Student or intern (n = 256)	14.27 (3.79) ^a	0.000	14.50 (3.28) ^{ab}	0.017	17.05 (2.99) ^{ab}	0.000	13.76 (4.75) ^b	0.000	59.58 (11.07) ^b	0.000
Government employee (n = 563)	15.73 (3.63) ^b		14.89 (3.26) ^b		17.66 (2.97) ^{bc}		16.41 (4.38) ^c		64.70 (10.93) ^c	
Others (n = 895)	15.94 (3.80) ^b		14.91 (3.47) ^b		17.87 (2.93) ^c		14.43 (4.97) ^b		63.15 (11.58) ^c	
Positive COVID-19 *										
No (n = 1800)	15.58 (3.80) ^a	0.000	14.83 (3.40) ^a	0.003	17.66 (2.95) ^a	0.000	14.66 (4.96) ^a	0.215	62.73 (11.50) ^a	0.001
Yes (n = 50)	13.54 (4.13) ^b		13.36 (3.19) ^b		16.00 (3.08) ^b		13.78 (5.00) ^a		56.68 (11.65) ^b	
Family member positive COVID-19 *										
No (n = 1385)	15.76 (3.79) ^a	0.002	14.89 (3.41) ^a	0.367	17.74 (2.93) ^a	0.037	14.70 (4.98) ^a	0.788	63.09 (11.39) ^a	0.048
Yes (n = 400)	15.10 (3.77) ^b		14.71 (3.31) ^a		17.37 (3.13) ^b		14.63 (4.92) ^b		61.81 (11.55) ^b	
Social isolation **										
No social distancing (n = 33)	17.24 (3.65) ^a		15.97 (3.42) ^a		18.64 (3.66) ^a		15.03 (5.31) ^{ab}		66.88 (12.63) ^a	
Out only for essential purchase, working and visiting family (n = 237)	16.05 (3.81) ^{ab}		15.41 (3.52) ^{ab}		17.77 (3.06) ^{ab}		14.46 (4.95) ^{ab}		63.70 (11.92) ^{ab}	
Goes out only for essential purchase, but some family members go out to work (n = 698)	15.15 (3.78) ^b	0.001	14.23 (3.28) ^b	0.000	17.28 (2.92) ^b	0.035	13.98 (4.96) ^a	0.000	60.85 (11.02) ^b	0.000
Goes out only for essential purchase (n = 760)	15.68 (3.75) ^b		14.96 (3.43) ^{ab}		17.68 (2.92) ^{ab}		15.03 (4.88) ^{ab}		63.34 (11.55) ^{ab}	
Everyone stays at home and purchases are made online (n = 125)	15.30 (4.23) ^b		14.82 (3.33) ^{ab}		17.90 (3.03) ^{ab}		16.10 (4.94) ^b		64.13 (12.14) ^{ab}	

Note: Some variables have a sum less than n = 1859, as some individuals did not inform their data; * T-Student test; ** ANOVA with Tukey post-hoc test; Di-ferent letters (a, b, c) on the same column represent statistical di-ferences (p < 0.05).

In general, females presented worse QoL than males ($p < 0.05$), except for the economic domain, which was similar (Table 1). Individuals age ≥ 40 y/o presented better QoL for all domains. Individuals with partners presented better QoL scores (except for the social domain—which was similar) to those without a partner. White individuals presented better QoL scores (both totals and domains) than brown and black respondents. Having children did not influence the general QoL, but individuals with children presented a lower perception of QoL regarding the economic domain than the ones without children. In most cases, a higher educational level was associated with better QoL, considering the psychological and physical aspects.

Unemployed individuals presented lower QoL scores (both total and each domain). Individuals that tested positive for COVID-19 presented the lowest QoL scores (except for the economic domain). Likewise, the QoL was affected (except for the social domain) when a family member was diagnosed with COVID-19. Experiencing the disease or having a family member experience it can unearth feelings of fear of possible health consequences related to the disease and also fear of death, consequently impacting the QoL perception. Individuals not following social distancing rules presented better scores in the psychological domain than those that follow restrict social distancing rules or those that leave home only for essential purchases. However, those results were similar to those that leave home for work, family visits, and essential purchases. Regarding the social and physical domains and total score, the individuals not following social distancing rules only differed from the ones that followed social distancing rules, but leave for essential purchases and has a family member that leaves the house for work (Table 1).

The total score Cronbach alpha values for psychological, social, and economic domains scores were >0.6 , demonstrating good internal consistency. The QoL during the pandemic was most affected by economic and social aspects (lower means evaluated by one-way repeated measures—ANOVA followed by Bonferroni's post-hoc tests) followed by the psychological and physical, respectively (Table 2).

Table 2. The precision of the questionnaire and its domains ($n = 1859$).

Domain	Mean (SD) *	Median (IQR)	Range	Floor Effect (%)	Ceiling Effect (%)	Internal Consistency (Cronbach Alpha)
Psychological	15.54 (3.81) ^a	16 (13–18)	5–25	0.8	0.3	0.728
Social	14.79 (3.40) ^b	15 (12–17)	5–25	0.1	0.1	0.631
Physical	17.62 (2.97) ^c	18 (16–20)	5–25	0	0.4	0.424
Economic	14.64 (4.96) ^b	15 (11–18)	5–25	3.4	1.4	0.754
Total Score	62.59 (11.54)	63 (55–71)	27–96	0	0	0.837

* One-way repeated measures ANOVA followed by Bonferroni's post-hoc tests. Different letters (a, b, c) on the same column represent statistical differences ($p < 0.05$).

4. Discussion

This study is the first to evaluate the Brazilian adult population's QoL related to the Sars-Cov-2 pandemic. During the data collection period (27 May to 14 August of 2020), the numbers of cases and death by COVID-19 were increasing in Brazil. During this research period, Brazil had already registered more than 3 million confirmed cases, and more than 100 thousand deaths by COVID-19 [2]. However, the number of people with COVID-19 is possibly nine to fifteen times higher than reported, due to the lack of diagnostic tests [17–19].

Our data indicate that the QoL during the pandemic period was most affected by economic and social aspects, followed by the psychological and physical factors. The results related to the economic domain were expected since the pandemic in Brazil aggravated an already difficult economic period, consequently affecting the QoL. Uncertainties about the future, such as work conditions, income, and social protection, lowered the mean scores for the economic domain of QoL. Moreover, the pandemic period in Brazil was marked by family income reduction and unemployment [20]. Despite that, most of the participants ($n = 1458$, 79%) were employed during the survey. However, during the pandemic,

many families quarantined at home, increasing household expenses, such as water, energy, food, medicines, and other bills, which can influence the QoL, despite reducing their expenditure on other non-essential categories, such as food supplies and beauty products [21–23]. A small number of participants did not follow social distancing rules ($n = 33$; 1.8%), potentially influencing the social domain of QoL. However, only 125 (6.7%) followed social distancing, not leaving home to work, visit family members, or essential purchases. The individuals not complying with social distancing guidelines presented better scores in the psychological domain than those that followed these guidelines, as well as those that followed the guidelines and only left their home for the absolutely essential. In addition to social isolation, the psychological domain can be affected by the fear of contracting COVID-19. It could be speculated that because the Brazilian president repeatedly stated that COVID-19 was like the flu, that a portion of the Brazilian population was not worried about the possibility of contracting COVID-19.

Social isolation measures were implemented in an attempt to prevent widespread community transmission. Most Brazilian cities closed restaurants, bars, night clubs, gyms, parks, shopping malls, and large events and gatherings were suspended while data was collected. Therefore, even those not following social distancing rules were restricted in their activities and the number of people they interacted with [24]. Additionally, these measures had critical socioeconomic implications, which affected the QoL of many, since these measures severely interfered with the outflow of industrial products and commodities, reduced local purchases, which interfered with people's daily lives [24].

Data suggests that female respondents presented a worse perception of QoL than male respondents. In Brazil, women play a central role in food purchase and preparation for the family and are frequently responsible for household food decisions and housework [25,26]. While social distancing rules were in effect, women were responsible for the bulk of domestic chores, child-rearing, and education, in addition to their jobs, impacting their QoL compared to men. Data showed that white respondents presented better QoL scores (total and domains) than brown and black respondents. On average, black and brown Brazilians earn half the income of white individuals [27] and have limited access to healthcare services, negatively affecting their QoL. Data also suggests that individuals aged ≥ 40 y/o presented better QoL for all domains. Individuals with partners presented best QoL scores (except for the social domain—which was similar) than the ones without a partner, probably because marriage is associated with higher life satisfaction and happiness, related to better mental and physical health, emotional well-being and QoL and longevity [28–30]. Having children did not influence respondents general QoL. However, individuals with children presented a lower QoL perception regarding the economic domain than those without children. These results are most likely due to a larger household (children), generating additional expenses, such as water, energy, food, and other bills during the quarantine.

A higher educational level is frequently associated with a higher perception of QoL. A study by Ryff and Heidrich, 1997 [31] showed that work and education experiences change life's purpose. Higher education levels are associated with happiness and satisfaction and strongly affect income [32], potentially explaining our results. Unemployed individuals presented the lowest QoL scores (total and in each domain) explained by the economic burden that affects all QoL aspects, mainly during isolation, and the increase in household bills. Uncertainties about the future during a challenging economic period, such as future work conditions and employment, income, and social safety net, tend to lower the mean scores for QoL [8].

Our data showed that the four domains presented a good fit in the confirmatory factor analysis (RMSEA = 0.0068 (95% CI: 0–0.0157); CFI = 0.9992 and $\chi^2 = 109.63$; $df = 101$; $p = 0.262$), which means that the measures of the constructs are consistent with the understanding of their nature [14,16]. The total score Cronbach alpha values for psychological, social, and economic domains scores were > 0.6 , demonstrating good internal consistency. However, this study presents some limitations. First, despite a large number of participants, a convenience sample was used, which makes it harder to generalize the results. On the other hand, utilizing an online survey during a pandemic made it possible

to reach individuals in every region of the country. Data from the latest survey published by the Brazilian Institute of Geography and Statistics showed that three out of four Brazilians in metropolitan areas (most of our participants) have internet access [33]. Therefore, although web-based research might be limited because it is impossible to reach a portion of the population, it can still be considered a viable strategy, since our questionnaire could be answered on any device. Moreover, our sample was composed mainly of females (72%), which can also be seen as a limitation. However, females tend to be more concerned about their health and participate in health surveys more frequently than males [34,35].

Another potential limitation is that it is a cross-sectional study and lacks pre-COVID-19 data for comparison; however, the data can be used for future comparisons. Although, social and family support is considered necessary in QoL study during the pandemic [8], it was not measured in this study.

5. Conclusions

Pandemics have historically posed a challenge for governments and individuals. During the pandemic, Brazilian's QoL was more affected by economic and social aspects than psychological and physical. Having children (or not) and place of residence (urban or rural areas) did not influence the total QoL score. The psychological and physical domains were not affected by the educational level, place of residency, or whether or not respondents had children or not. The social domain was not affected by having children (or not), and place of residency, a family member diagnosed with COVID-19, or by marital status. The economic domain was not influenced by gender, place of residency, or by individuals who test positive or not for COVID-19. Further studies should be conducted to evaluate how the length of isolation affected participants and compare the period during and after the COVID-19 pandemic period.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/1660-4601/17/22/8554/s1>, Table S1: Positive COVID-19 by QoL scores and socioeconomic and demographic variables of Brazilian individuals during the pandemic period.

Author Contributions: Conceptualization, I.T.; M.H.; L.C.C.; L.G.; R.P.; R.P.Z.; C.B.P.; methodology, I.T.; M.H.; L.C.C.; L.G.; R.P.; E.Y.N.; R.P.Z.; C.B.P.; validation, E.Y.N.; formal analysis, I.T.; M.H.; R.P.; R.P.Z.; C.B.P.; investigation, I.T.; M.H.; L.C.C.; L.G.; R.P.; C.B.P.; resources, I.T.; M.H.; L.C.C.; L.G.; R.P.; C.B.P.; data curation, I.T.; M.H.; R.P.; C.B.P.; writing—original draft preparation, I.T.; M.H.; L.C.C.; L.G.; R.P.; R.P.Z.; C.B.P.; writing—review and editing, I.T.; M.H.; L.C.C.; L.G.; R.P.; R.P.Z.; E.Y.N.; C.B.P.; supervision, M.H.; R.P.; C.B.P.; project administration, M.H.; R.P.; funding acquisition, M.H.; R.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We would like to thank all the participants who took their time to answer our survey and made our research possible.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A. SurveyMonkey Questionnaire

Translated from Portuguese into English for publication.

This research aims to unveil how the pandemic caused by the new coronavirus and social isolation have affected the Brazilian quality of life. Your participation is very important!

All the data collected in this research will be used only by the research team and for this study. All the data will be studied protecting your identity, that is, anonymously and confidentially. Your name will not appear or be disclosed, and we ensure, once again, that the strictest confidentiality standards will be maintained given that the complete omission of any information that may identify you will not be available to anyone other than the research team.

The results of this research may bring important scientific information to assist in the development of public health actions for the benefit of the Brazilian population.

1. Do you agree to participate in this survey? Yes No
2. What is your biological sex? Feminine Male

3. How old are you (years)? (OVER 18 years old)
4. What ethnicity do you identify with? White Indigenous Black Brown Asian I would rather not answer this question
5. What is your marital status? Single Married/stable relationship Separated Divorced Widowed
6. How many children live and depend on you?
7. What state do you live in?
8. Your home is located in: Rural area Urban area Indigenous community Quilombola community
9. What is your level of education? No formal education From 1st to 4th grade of elementary school From 5th to 8th grade of elementary school High school Incomplete High School Incomplete higher education Complete higher education Post-Graduation-Specialization Post-Graduation-Master/Doctorate Post-Doctorate
10. What is your occupation? Student or intern; Employed in a private or mixed economy company Steady civil servant (federal, state, municipal) Small business owner Moderate/Big company owner Executive (?) Unemployed
11. Do you work in any of the professions listed below? Doctor Nurse Pharmaceutical Nutritionist Psychologist Nursing technician Laboratory technician Police Officer Firefighter Others
12. What is your average monthly income? No income Less than 1 minimum wage Up to 1 minimum wage From 1 to 2 minimum wages From 2 to 3 minimum wages From 3 to 5 minimum wages More than 3 to 5 minimum wages More than 5 to 10 minimum wages More than 10 to 20 minimum wages More than 20 minimum wages
13. Have you tested positive for COVID-19 (fast or PCR)? Yes No
14. Has anyone in your family been infected with COVID-19? Yes—They live with me Yes but they don't live with me No
15. Have you and your family adhered to social distancing? Yes, everyone stays at home and purchases are made online Yes, we only go out for the essentials Yes, we only go out for the essentials, but some members leave the house to work Yes, we only go out for the essentials, work and visit some family members No, we have not adhered to social distancing measures
16. As a result of the coronavirus crisis, have you felt negative feelings such as anxiety, depression, despair? How often do you feel it? Always Very often Often Sometimes Never
17. How would you rate your quality of life during this period of social distancing (including sleep, sexual activity, etc.)? Very bad Bad Neither good nor bad Good Very good
18. How often, during the past two weeks, have you worried or been afraid of contracting COVID-19? Always Very often Often Sometimes Never
19. How concerned are you about the current situation and the possible outcomes of the pandemic caused by COVID-19? Extremely concerned Very concerned Moderately concerned Not very concerned Not concerned at all.
20. Have you been able to enjoy yourself during the social distancing period. How often? Never Sometimes Often Very often Always
21. I have opportunities for leisure activity during the social distancing. Strongly disagree Partially disagree I do not agree nor disagree Partially agree I fully agree
22. How satisfied are you with your personal relationships (friends, relatives, acquaintances, colleagues) during the period of isolation? Very unsatisfied Dissatisfied Neither satisfied/nor dissatisfied Satisfied Very satisfied
23. Are you concerned that one or more members of your family may be hospitalized? Do fear you losing contact with them due to isolation? Extremely concerned Very worried Moderately concerned Not too worried Nothing worried
24. How healthy is your physical environment (climate, noise, pollution, attractions) in this period of isolation? Not healthy at all Not very healthy More or less healthy Very Healthy Extremely Healthy

25. Are you concerned that, if necessary, you might not get adequate medical/hospital care for your treatment? Extremely concerned Very concerned Moderately concerned Not too concerned Not concerned at all
26. How satisfied are you with your health in this period of social distancing? Very unsatisfied Dissatisfied Neither satisfied/nor dissatisfied Satisfied Very satisfied
27. How often during the pandemic did you need to visit a health professional? Never Sometimes Often Very often Always
28. I have enough stamina and disposition for my regular routine during this period of social distancing. Not at all Very little Moderate Quite a lot A lot
29. My consumption of alcohol and or drugs increased during the social distancing period. Strongly disagree Partially disagree I do not agree nor disagree Partially agree I strongly agree
30. Neither me nor someone in my family, lost their job due to the crisis caused by the pandemic. Strongly disagree Partially disagree I do not agree nor disagree Partially agree I strongly agree
31. I have enough money to meet all my basic and family needs during this period of crisis. Strongly disagree Partially disagree I do not agree nor disagree Partially agree I strongly agree
32. I am concerned about my financial situation. Extremely concerned Very concerned Moderately concerned Not too concerned Not concerned at all
33. I have everything I need and I am not worried about my finances or my family's future. Strongly disagree Partially disagree I do not agree nor disagree Partially agree I strongly agree
34. Despite the pandemic, I could handle a large unexpected expense. Strongly disagree Partially disagree I do not agree nor disagree Partially agree I strongly agree

References

1. Cao, W.; Fang, Z.; Hou, G.; Han, M.; Xu, X.; Dong, J.; Zheng, J. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* **2020**, *287*, 112934. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. World Health Organization (WHO). *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-207*; WHO: Geneva, Switzerland, 2020.
3. Worldometer. *Coronavirus Cases*. Available online: <https://www.worldometers.info/about/> (accessed on 14 August 2020).
4. Quality of Life and Quality of Society during COVID-19. Eurofound. Available online: <https://www.eurofound.europa.eu/data/covid-19/quality-of-life> (accessed on 20 October 2020).
5. Repišti, S.; Jovanović, N.; Kuzman, M.R.; Medved, S.; Jerotić, S.; Ribić, E.; Majstorović, T.; Simoska, S.M.; Novotni, L.; Milutinović, M.; et al. How to measure the impact of the COVID-19 pandemic on quality of life: COVID-19-QoL—The development, reliability and validity of a new scale. *Glob. Psychiatry* **2020**. [[CrossRef](#)]
6. Tran, B.X.; Ha, G.H.; Nguyen, L.H.; Vu, G.T.; Hoang, M.T.; Le, H.T.; Latkin, C.A.; Ho, C.S.H.; Ho, R.C.M. Studies of novel coronavirus disease 19 (Covid-19) pandemic: A global analysis of literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4095. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Melo-Oliveira, M.E.; Sá-Caputo, D.; Bachur, J.A.; Paineiras-Domingos, L.L.; Sonza, A.; Lacerda, A.C.; Mendonça, V.; Seixas, A.; Taiar, R.; Bernardo-Filho, M. Reported quality of life in countries with cases of COVID-19: A systematic review. *Expert Rev. Respir. Med.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Zhang, Y.; Ma, Z.F. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and quality of life among local residents in Liaoning Province, China: A cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 2381. [[CrossRef](#)]
9. Satici, B.; Saricali, M.; Satici, S.A.; Gri ths, M.D. Intolerance of uncertainty and mental wellbeing: Serial mediation by rumination and fear of COVID-19. *Int. J. Ment. Health Addict.* **2020**, 1–12. [[CrossRef](#)]
10. Chen, Q.; Liang, M.; Li, Y.; Guo, J.; Fei, D.; Wang, L.; He, L.; Sheng, C.; Cai, Y.; Li, X.; et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, e15–e16. [[CrossRef](#)]
11. Yang, Y.; Li, W.; Zhang, Q.; Zhang, L.; Cheung, T.; Xiang, Y.T. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, e19. [[CrossRef](#)]

12. Bruscianno, L.; Gualtieri, G.; Gambardella, C.; Tolone, S.; Lucido, F.S.; del Genio, G.; Pellino, G.; Docimo, L. When preserving life becomes imperative, quality of life is eclipsed! COVID-19 outbreak impacting patients with pelvic floor disorders undergoing pelvic floor rehabilitation. *Br. J. Surg.* **2020**, *107*, e242. [CrossRef]
13. Fleck, M.P.A.; Louzada, S.; Xavier, M.; Chachamovich, E.; Vieira, G.; Santos, L.; Pinzon, V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. *Revista Saude Publica* **2000**, *34*, 178–183. [CrossRef]
14. Kline, R. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*; Guilford Publications: New York, NY, USA, 2010; Volume 3, ISBN 9781462523344.
15. Hu, L.; Bentler, P. Cutoff criteria for fit indices in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct. Equ. Model.* **1999**, *6*, 1–55. [CrossRef]
16. Hair, J.F.; Anderson, R.E.; Tatham, R.L.; Black, W.C. *Multivariate Data Analysis*, 7th ed.; Englewood Cliffs: Bergen, NJ, USA, 2009; ISBN 978-0-02-349020-0.
17. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center Mortality Analyses. Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality> (accessed on 20 October 2020).
18. Brasil, P.C.-19 Análise Subnotificação—COVID-19 Brasil. Available online: <https://ciis.fmrp.usp.br/covid19/analise-subnotificacao/> (accessed on 20 October 2020).
19. Bezerra, A.C.V.; da Silva, C.E.M.; Soares, F.R.G.; da Silva, J.A.M. Factors associated with people's behavior in social isolation during the covid-19 pandemic. *Ciênc. Saúde Coletiva* **2020**, *25*, 2411–2421. [CrossRef] [PubMed]
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Desemprego. Available online: <https://www.ibge.gov.br/explica/desemprego.php> (accessed on 12 June 2020).
21. Rajeshni, N.-G. Cost of Living amid COVID-19. Available online: <https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2020-07/cost-of-living-amid-covid-19.pdf> (accessed on 10 November 2020).
22. Adjafre Da Costa Matos, R.; De Coelho De Almeida Akutsu, R.; Zandonadi, R.P.; Rocha, A.; Braz Assuncao Botelho, R. Wellbeing at Work before and during the SARS-COV-2 Pandemic: A Brazilian Nationwide Study among Dietitians. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 5541. [CrossRef] [PubMed]
23. López, A.M. COVID-19: Changes in Consumer Spending Brazil. Available online: <https://www.statista.com/statistics/1113083/consumer-spending-change-coronavirus-brazil/> (accessed on 10 November 2020).
24. Simões e Silva, A.C.; Oliveira, E.A.; Martelli, H. Coronavirus disease pandemic is a real challenge for Brazil. *Front. Public Health* **2020**, *8*, 268. [CrossRef]
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio Contínua (PNAD Contínua)*; IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 2017.
26. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística—IBGE POF. *Pesquisa de Orçamentos Familiares*; IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 2010.
27. Telles, E. Racial Discrimination and Miscegenation: The Experience in Brazil. Available online: <https://www.un.org/en/chronicle/article/racial-discrimination-and-miscegenation-experience-brazil> (accessed on 20 October 2020).
28. VanderWeele, T. On the promotion of human flourishing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 8148–8156. [CrossRef]
29. Carr, D.; Springer, K.W. Advances in families and health research in the 21st century. *J. Marriage Fam.* **2010**, *72*, 743–761. [CrossRef]
30. Carr, D.; Freedman, V.A.; Cornman, J.C.; Schwarz, N. Happy marriage, happy life? Marital quality and subjective well-being in later life. *J. Marriage Fam.* **2014**, *76*, 930–948. [CrossRef]
31. Ryff, C.D.; Heidrich, S.M. Experience and well-being: Explorations on domains of life and how they matter. *Int. J. Behav. Dev.* **1997**, *20*, 193–206. [CrossRef]
32. Carneiro, P.; Heckman, J.; Vytlacil, E. Estimating marginal returns to education. NBER Working Paper No. 16474. *Natl. Bur. Econ. Res.* **2010**. [CrossRef]
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Acesso à Internet e à Televisão e Posse de Telefone Móvel; Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios*: Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

34. Pratesi, C.; Häuser, W.; Uenishi, R.; Selleski, N.; Nakano, E.; Gandolfi, L.; Pratesi, R.; Zandonadi, R. Quality of life of celiac patients in Brazil: Questionnaire translation, cultural adaptation and validation. *Nutrients* **2018**, *10*, 1167. [[CrossRef](#)]
35. Davidson, D.J.; Freudenburg, W.R. Gender and environmental risk concerns: A review and analysis of available research. *Environ. Behav.* **1996**, *28*, 302–339. [[CrossRef](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Clinical and biochemical parameters of COVID-19 patients with prior or active dengue fever

Isabella Márcia Soares Nogueira Teotônio^{a,c}, Juliana Lott de Carvalho^{a,b}, Luiz Cláudio Castro^a, Nadjar Nitz^a, Luciana Hagström^a, Geraldo Gonçalves Rios^c, Maria de Fátima Rodrigues de Oliveira^d, Bruno Stéfano Lima Dallago^e, Mariana Hecht^{a,*}

^a Interdisciplinary Laboratory of Biosciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

^b Genomic Sciences and Biotechnology Program, Catholic University of Brasília, Brasília, Brazil

^c Nucleus of clinical pathology of Planaltina Regional Hospital, DF

^d Basic Health Unit 05 of Planaltina, DF

^e Laboratory of Animal Welfare, Faculty of Agronomy and Veterinary Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
SARS-CoV-2
Dengue fever
Co-infection
Syndemic

ABSTRACT

Originated in Wuhan, China, the coronavirus 19 disease (COVID-19) has quickly spread worldwide, reaching countries that already faced other endemics and epidemics. In Brazil, such a concerning situation includes arboviruses, among which the dengue virus stands out. Here, we determined the rate of SARS-CoV-2/dengue virus co-infection in a total of 178 patients with COVID-19 symptoms admitted into a large public hospital of the Federal District of Brazil. Furthermore, we evaluated whether prior or active dengue virus infection influenced hematological, biochemical, and clinical parameters of such patients. One hundred and twelve (63%) individuals tested positive for COVID-19, of which 43 (38.4%) were co-infected with dengue virus, and 50 (44.6%) had antibodies indicative of previous dengue infection. Co-infected patients showed lower numbers of circulating lymphocytes and monocytes, higher glucose rates, and a worse pulmonary condition. Of note, prior infections with dengue virus did not influence clinical parameters, but active dengue fever resulted in higher hospitalization rate. In conclusion, amid the current complex epidemiological scenario in Brazil, our data support the notion that SARS-CoV-2 and dengue co-infection affects an important percentage of COVID-19 patients and leads to worse clinical parameters, requiring greater attention from health authorities.

1. Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the causative agent of COVID-19, was first identified in December 2019 in patients from Wuhan, China (Gorbalenya et al., 2020). After that, the virus quickly spread to several countries, infecting millions of people worldwide. In March 2020, the World Health Organization (WHO) officially declared the COVID-19 outbreak as a global pandemic (WHO, 2020a). Thereafter, the number of infected individuals from all continents continued to grow daily, reaching the expressive figure of 17,106,007 cases and 668,910 deaths as of July 31, 2020 (WHO, 2020b).

Most SARS-CoV-2-infected individuals are asymptomatic or present non-specific, flu-like symptoms, such as fever, headache, fatigue, and dry cough (Wiersinga et al., 2020). However, clinical conditions can

rapidly progress to severe pneumonia and, ultimately, death, mainly in patients who present comorbidities, such as obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases (Pascarella et al., 2020). Although research is happening at overwhelming speed, to date no effective drugs or vaccines have been developed to treat or prevent COVID-19 (Hosoki et al., 2020).

The impact of this disease on the world has been staggering, both from the public health and economic perspectives (Autrán-Gomez et al., 2020; de Oliveira Andrade, 2020; Lima et al., 2020). A worse scenario has been witnessed in South America, especially in Brazil, Ecuador, Argentina, Chile, and Peru, which recently reported the highest number of cases of COVID-19 in the region (Saavedra-Velasco, 2020). In this sense, it has been hypothesized that such countries possibly experienced an aggravated COVID-19 pandemic due to socioeconomic (de Sousa et al., 2020; Martins-Filho et al., 2020) and health factors, such as other

* Correspondence author at: Laboratório Interdisciplinar em Biociências - Faculdade de Medicina - Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro - Asa Norte - Brasília - DF - Brazil. CEP: 70910-900.

E-mail address: marianahecht@gmail.com (M. Hecht).

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105782>

Received 26 October 2020; Received in revised form 20 November 2020; Accepted 20 November 2020

Available online 28 November 2020

0001-706X/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

ongoing epidemics like dengue fever. Indeed, COVID-19/dengue co-infection has been reported in endemic and even in non-endemic countries, the consequences of such co-infection being mostly unknown at this point (Butt et al., 2020; Estofolete et al., 2020; Lazzarini et al., 2020).

Dengue fever is an endemic disease sustained by continuous vector transmission in several tropical areas around the world. Thus, the COVID-19 pandemic brought additional uncertainty to countries that already needed to deal with dengue fever epidemics (Olive et al., 2020; Wu et al., 2020a). The circulation of both viruses represents a major challenge for hospitals that will have to face difficulties in determining the diagnosis due to overlapping symptoms between dengue fever and COVID-19 (Saddique et al., 2020). Misdiagnosis of COVID-19 as dengue has been reported even after use of rapid dengue tests (Yan et al., 2020). The consequences of COVID-19 and dengue misdiagnosis are relevant, and may include ineffective patient management, possibly leading to preventable patient death, as well as unsuccessful prevention strategies, including rapid patient isolation (in the case of COVID-19) and vector control (in the case of dengue fever) (Wilder-Smith et al., 2020). Furthermore, the clinical consequences of SARS-CoV-2 and dengue virus co-infection are still unknown (Nacher et al., 2020), justifying investigation in the theme and close vigilance by health authorities.

In the present study, we determined the SARS-CoV-2/dengue virus co-infection rates in patients assisted in a large public hospital from the Federal District of Brazil, in order to shed light on the frequency and uncertain prognosis of COVID-19/dengue virus co-infection. Data regarding patients' hematological and biochemical parameters, as well as clinical outcomes, were collected and analyzed. We detected that a significant percentage of COVID-19 patients presented dengue virus co-infection. Also, even though prior dengue fever did not significantly influence clinical and laboratorial parameters, active SARS-CoV-2/dengue virus co-infection was associated with more frequent detectable lung alterations and hospitalization. Taken together, our data may provide important information to health authorities to improve the identification and the management of these patients.

2. Materials and methods

2.1. Study area and Patients

This study was performed with a convenience sample of patients assisted in Planaltina Regional Hospital, Federal District, Brazil, from June 20 to July 30, 2020. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal District's Institute of Healthcare Strategic Management (IGESDF) (CAEE:32186420.0.0000.8153). A total of 178 patients aged 18+ years who were admitted to the hospital emergency room presenting COVID-19 symptoms and who signed informed consent were included.

2.2. Clinical Evaluation

The medical team carefully examined the patients and then filled their medical record with data regarding age, history of fever, cough, dyspnea, fatigue, headache, sore throat, chest pain, diarrhea, vomiting, anosmia, ageusia, and inappetence. Patient clinical follow-up was assessed on medical records and used to determine major clinical outcomes, such as hospitalization.

2.3. COVID-19 and dengue fever diagnosis

COVID-19 diagnosis was confirmed by reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) assay of nasopharyngeal swab samples. Viral RNA was extracted using the High Pure Viral Nucleic Acid Version 18 Kit (Roche Diagnostics®, Germany). qRT-PCR was performed using the Molecular SARS-CoV-2 kit, following manufacturer's instructions (Biomanguinhos, Rio de Janeiro, Brazil), on a Step One Plus

Real-Time PCR Systems (Applied Biosystems®, USA). The protocol was based on Corman et al. Euro Surveill, 2020- Charité, Berlin, Germany, and the protocol CDC USA (N1, N2 and N3).

Dengue fever diagnosis was determined using a rapid test for NS1Ag/IgG/IgM (ABBOTT-Alerer® S.A., Brazil), following the manufacturer's instructions. The test is a qualitative immunoassay and simultaneously detects NS1 antigen, IgM and IgG antibodies against dengue virus in serum.

Serology testing was carried out using the Anti-DENV IgM kit (Euroimmun®, Germany). The method is based on indirect ELISA technique, in which microplates are coated with a mixture of purified viral antigens and probed using the patient's serum.

2.4. Hematology Tests and Computed Tomography

Blood samples were used to analyze hematological parameters by flow cytometry on the CELL-DYN® Ruby Abbott Diagnostics equipment (Santa Clara, USA). Serum samples were characterized according to aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea, creatinine, creatinine kinase (CK), lactic dehydrogenase (LDH), and glucose using the CMD 800i equipment and kit (Wiener Lab Group®, Argentina). High-resolution computed tomography (HRCT) was used to assess patient lung condition.

2.5. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SAS® (v.9.4, Cary, North Carolina). Qualitative data were submitted to analysis of frequency using PROC FREQ procedure with subsequent chi-square analysis at 95% confidence interval to assess whether clinical parameters would significantly varied between COVID-19, co-infection (COVID-19 and dengue fever), and COVID-19/past dengue fever patients. Quantitative data were subjected to the Shapiro-Wilk normality test using PROC UNIVARIATE and then submitted to a Mann-Whitney U Test (at 95% confidence interval using PROC NPAR1WAY) to detect differences between COVID-19, co-infection, and COVID-19/past dengue fever groups.

3. Results

From the 178 patients analyzed, 112 (63%) were diagnosed with COVID-19 after qRT-PCR confirmation. Most patients infected with the SARS-CoV-2 virus were male (53.6%), with an average age of 44.55 ± 15.62 years old. The most frequently reported symptoms were: fever (78.6%), cough (76.8%), dyspnoea (50.0%), sore throat (36.6%), and anosmia (41.1%). Forty-three out of 112 (38.4%) COVID-19-positive patients were also infected with dengue virus (SARS-CoV-2/ anti-dengue virus IgM +), and 50 out of 112 (44.6%) COVID-19-positive patients presented anti-dengue IgG antibodies, indicating prior dengue virus infection (SARS-CoV-2 / anti-dengue virus IgG +).

Interestingly, COVID-19 and dengue virus co-infection did not influence reported symptoms but was significantly associated with higher rates of pulmonary impairment ($p=0.01$) detected by HRCT, and hospitalization-rate ($p=0.04$) (Fig. 1A). Of note, COVID-19 and COVID-19/past dengue fever groups presented similar clinical parameters ($p>0.05$ for all clinical parameters analyzed) (Fig. 1B).

Hematological and biochemical tests showed that ALT, AST, LDH, and CK levels were altered in both COVID-19 and SARS-CoV-2/dengue virus co-infection groups, even though no differences were found between them. Interestingly, patients with active co-infection presented lower levels of blood count lymphocytes ($p=0.03$), and monocytes ($p=0.05$) than patients exclusively infected with SARS-CoV-2 (Table 1). Furthermore, the glucose levels of co-infected patients were significantly higher than those of patients who tested positive for COVID-19 only ($p=0.006$). It was also observed that anti-dengue virus IgG antibodies influenced lymphocyte counts and glucose levels (Table 2).

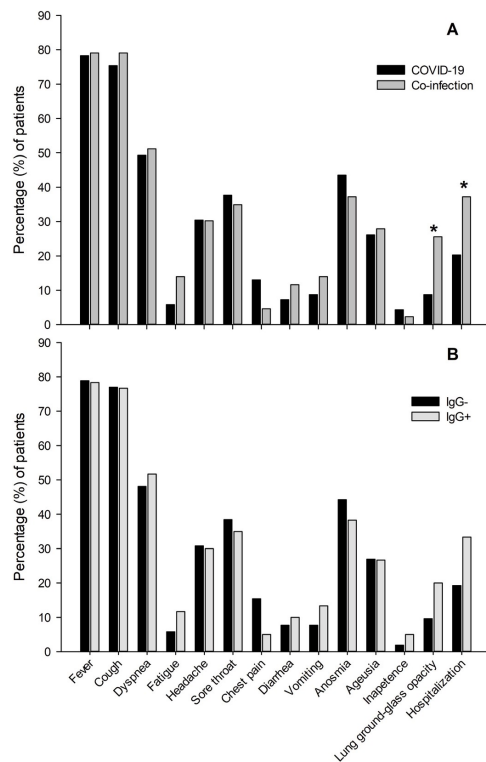


Fig. 1. Impact of active and prior dengue fever on COVID-19 symptomatology.

A) Symptom frequency in COVID-19 versus COVID-19/dengue fever co-

infection (SARS-CoV-2 +/ anti-dengue virus IgM +) patients. **B)** Symptom frequency in COVID-19 (SARS-CoV-2 +/ anti-dengue virus IgG -) versus COVID-

19/past dengue fever (SARS-CoV-2 +/ anti-dengue virus IgG +) patients. *p<0.05.

3. Discussion

The COVID-19 pandemic has taken aback health systems worldwide, exerting immense pressure on the frequently overwhelmed health services of low- and middle-income countries (Wilder-Smith et al., 2020). As mentioned by Wilder-Smith et al., the 100 million annual cases of dengue already demand a high percentage of the health system capacity

and exerts an especially heavy toll on Southeast Asia and Latin America, the COVID-19 pandemics aggravating the scenario. The overlapping

incidence of COVID-19 and dengue fever poses difficulties in timely patient diagnosis, treatment and disease prevention. Nevertheless, the direct clinical consequences of SARS-CoV-2 and dengue virus co-

infection have not been fully characterized at this point. The Federal District is the smallest federative unit of Brazil, located in the South-West region of the country. The district was created in 1960

and holds the capital of Brazil. Today, the district has a population of approximately 3 million people and Planaltina has 164,939 people (ibge.gov.br). Up to 08/01/2020, 43,857 probable cases of dengue were reported in the Federal District with 2,266 cases in Planaltina (SES-DF). The Federal District has been one of the first regions in which COVID-19

Table 1

Laboratory parameters of COVID-19 and COVID-19/dengue fever patients.

Blood Parameter	COVID		COINFECTION		P value	Reference Value ²
	Mean	SD	Mean	SD		
Leucocytes (%)	6.19	2.98	6.74	2.88	ns ¹	4.0 - 11.0
Neutrophils (1 × 10 ³ /μL)	3.9	2.6	4.5	2.9	ns	1.6-8.1
Neutrophils (%)	59.61	13.81	63.41	18.19	ns	40-74
Lymphocytes (1 × 10 ³ /μL)	1.7	6.7	1.5	6.6	ns	1.0-4.5
Lymphocytes (%)	30.52	12.02	26.37	14.23	0.028	20-50
Monocytes (1 × 10 ³ /μL)	0.45	2.6	0.42	2.00	ns	0.0 - 1.0
Monocytes (%)	7.76	3.21	6.99	3.42	0.051	2 - 10
Hemoglobin (g/100 mL)	14.00	1.46	14.36	1.53	ns	13-17
Platelets (1 × 10 ³ /μL)	218.81	81.17	224.76	73.61	ns	150 - 450
AST (U/L)	42.56	33.28	43.81	25.57	ns	0 - 38
ALT (U/L)	45.07	43.21	54.62	54.26	ns	0 - 41
Urea (mg/100 mL)	32.08	14.11	37.63	22.74	ns	10-50
Creatinine (mg/100 mL)	0.96	0.27	1.84	5.65	ns	0.70 - 1.40
CK (U/L)	215.2	750.31	139.55	119.56	ns	230 - 460
LDH (U/L)	479.36	281.55	545.02	308.59	ns	24 - 195
Glucose (mg/100 mL)	110.24	60.35	172.51	124.44	0.0006	70 - 99

¹ ns = not significant

² SD = Standard deviation

Table 2

Laboratory parameters of COVID-19 and COVID-19/past dengue fever patients.

Blood Parameter	COVID AND PREVIOUS DENGUE		P value	Reference Value ²		
	POSITIVE IgG Mean	NEGATIVE IgG SD				
Leucocytes (%)	6.29	2.75	6.53	3.16	ns	4.0 - 11.0
Neutrophils (1 × 10 ³ /μL)	4.23	2.72	4.05	2.85	ns	1.6 - 8.1
Neutrophils (%)	63.19	15.92	58.61	15.16	ns	40 - 74
Lymphocytes (1 × 10 ³ /μL)	1.52	0.67	1.76	0.65	0.01	1.0 - 4.5
Lymphocytes (%)	27.68	13.82	30.37	11.98	ns	20 - 50
Monocytes (1 × 10 ³ /μL)	4.18	1.76	4.7	2.99	ns	0.0 - 1.0
Monocytes (%)	7.29	2.99	7.67	3.65	ns	2 - 10
Hemoglobin (g/100 mL)	14.08	1.51	14.2	1.49	ns	13 - 17
Platelets (1 × 10 ³ /μL)	220.83	69.68	221.4	87.46	ns	150 - 450
AST (U/L)	43.61	30.16	42.38	31.03	ns	0 - 38
ALT (U/L)	54.73	55.62	41.82	35.94	ns	0 - 41
Urea (mg/100 mL)	35.78	21.77	32.4	12.38	ns	10 - 50
Creatinine (mg/100 mL)	1.58	4.79	0.97	0.25	ns	0.70 - 1.40
CK (U/L)	131.03	119.3	249.77	860.91	ns	230 - 460
LDH (U/L)	489.75	265.5	521.67	322.87	ns	24 - 195
Glucose (mg/100 mL)	153.01	109	112.38	70.54	0.002	70 - 99

¹ ns = not significant

² SD = Standard deviation

was registered in Brazil, with over 200,000 confirmed cases and 3,000 deaths until november 2020 (SES-DF).

In the current study, 63% of the patients admitted to the hospital emergency room due to suggestive symptoms of COVID-19 were actually infected with the virus. Forty-seven percent of the patients tested negative for COVID-19, supporting the notion that overlapping symptoms of COVID-19 and other diseases compromise clinical diagnosis (Azeredo et al., 2020).

Almost half (44.6%) of COVID-19 patients had previously been infected with dengue virus (anti-dengue virus IgG+) and over a third of patients with confirmed COVID-19 also presented active dengue virus infection (38.4%). Despite the number of patients and our cohort's convenience sample nature, our observation points to the significant proportion of COVID-19 patients in the Federal District which are actually undergoing a SARS-CoV-2/dengue virus co-infection. Also, the percentage of COVID-19 patients with dengue fever history disagrees with a recently published mathematical model that demonstrated a negative correlation between COVID-19 and dengue fever infection in Brazilian patients (Nicollelis et al., 2020). Different from Nicollelis et al. (2020), we did not observe any indication that the infection with dengue virus could protect patients against SARS-CoV-2. In our hands, COVID-19/past dengue fever patients represented a significant fraction of our sample and presented similar clinical parameters to COVID-19 patients.

Conversely, COVID-19 patients with active dengue virus infection presented lower circulating lymphocyte and monocyte counts, lymphocytopenia being described before in SARS-CoV-2 and dengue virus co-infection patients (Saddique et al., 2020). Leukopenia is a usual finding in patients with classic dengue (Chaloemwong et al., 2018; Aliet al., 2007; Oliveira et al., 2009) but not in patients with COVID-19. Furthermore, dengue fever and COVID-19 patients usually present increased numbers of activated monocytes (Azeredo et al., 2020; Zhou et al., 2020). Thus, the association between SARS-CoV-2 and dengue viruses may impair innate and adaptive immune responses. Another important finding of this study was that the dual infection was significantly associated with increased blood glucose levels, a condition known to favor SARS-CoV-2 infection (Codo et al., 2020). Of note, it has been described that dengue infection may impair the host's energetic metabolism (Fontaine et al., 2015). Given that the dengue virus depends on glucose availability to efficiently replicate itself, it does induce glycolysis metabolism in infected cells. Unfortunately, some of patients' medical records did not provide information on other comorbidities, such as diabetes and high blood pressure (Pascarella et al., 2020; Werneck et al., 2018), which could contribute to a deeper comprehension of both dengue and COVID-19 clinic evolution.

Altogether, the hematological and biochemical alterations found among SARS-CoV-2/dengue virus co-infection patients was associated with declined lung function and higher frequency of hospitalization. Importantly, the development of severe acute respiratory syndrome is a clinical condition observed in approximately 15% of COVID-19 patients and usually requires intensive support care (Wu et al., 2020b). Furthermore, we show that over a third of COVID-19 patients in this cohort were also suffering from dengue fever. Therefore, the present data brings important information regarding the high rate of SARS-CoV-2 and dengue virus co-infection in this region of Brazil, as well as the aggravated outcomes associated. So, the dengue virus's endemic circulation seems to add more pressure on already overburdened health systems during COVID-19 pandemics. Our observations should be expanded and replicated by others and used by both governments and health managers to improve COVID-19 and dengue control, as well as expedite appropriate patient diagnosis and management. The current syndemic scenario experienced by different countries is not limited to COVID-19 and dengue fever and urges governments and health professionals to intensify research, in order to support control measures and policies to fight dengue and other epidemics while implementing preventive measures against COVID-19 pandemics.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

We thanks to the civil servants of the Hospital of Planaltina: Maria do Socorro Aguiar and Raphael Marques for the support provided.

References

- Alli, N., Usman, M., Syed, N., Khurshid, M., 2007. Haemorrhagic manifestations and utility of haematological parameters in dengue fever: a tertiary care Centre experience at Karachi. *Scand. J. Infect. Dis.* 39, 1025–1028. <https://doi.org/10.1080/00365540701411492>.
- Autrán-Gómez, A.M., Favorito, L.A., 2020. The Social, Economic and Sanitary Impact of COVID-19 Pandemic. *Int. Braz. J. Urol.* 46, 3–5. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S1ED2>.
- Azeredo, E.L., Neves-Souza, P.C., Alvarenga, A.R., Reis, S.R.N.I., Torrentes-Carvalho, A., Zagne, S.M.O., Nogueira, R.M.R., Oliveira-Pinto, L.M., Kubelka, C.F., 2020. Differential regulation of toll-like receptor-2, toll-like receptor-4, CD16 and human leukocyte antigen-DR on peripheral blood monocytes during mild and severe dengue fever. *Immunology* 130, 202–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03224.x>.
- Butt, M.H., Ahmad, A., Misbah, S., Tauqueer, H.M., Khan, Y.H., 2020. Dengue Fever and COVID-19 Co-Infection; A Threat to Public Health for Co-epidemic in Pakistan. *Journal of Medical Virology* 2020, 1–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26464>.
- Chaloemwong, J., Tantiworawit, A., Rattanathammetee, T., Hantrakool, S., Chai-Adisaksotha, C., Rattaritramong, E., Norasetthada, L., 2018. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: A retrospective study. *BMC Hematology* 18, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0116-1>.
- Codo, A.C., Davanzo, G.G., Monteiro, L.B.M., Nakaya, H.I., Farias, A.S., Moraes-Vieira, P. M., 2020. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metabolism* 32, 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>.
- de Oliveira Andrade, R., 2020. Covid-19 is causing the collapse of Brazil's national health service. *BMJ* 370, m3032. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3032>.
- de Souza, C.D.F., do Carmo, R.F., Machado, M.F., 2020. The burden of COVID-19 in Brazil is greater in areas with high social deprivation. *J. Travel. Med.* 31, taaa145. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa145>.
- Estofolete, C.F., Machado, F.L., Zini, N., Luckemeyer, G.D., Moraes, M.M., dos Santos, T. N.I.L., dos Santos, B.F., Ruiz, L.G.P., Vasilakis, N., Lobo, S.M.A., Nogueira, M.L., 2020. Fatal stroke as presentation of SARS-CoV-2 and dengue virus coinfection. *Journal of Medical Virology* 2020, 1–21. <https://doi.org/10.1002/jmv.26476>.
- Fontaine, K.A., Sanchez, E.L., Camarda, R., Lagunoff, M., 2015. Dengue Virus Induces and Requires Glycolysis for Optimal Replication. *J. Virol.* 89, 2358–2366. <https://doi.org/10.1128/JVI.02309-14>.
- Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagnans, B.I., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D.V., Sidorov, I.A., Sola, I., Ziebuhr, J., 2020. Species severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- Hosoki, K., Chakraborty, A., SUR, S., 2020. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 146, 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.033>.
- Lazzarini, L., Barzon, L., Foglia, F., Manfrin, V., Pacenti, M., Pavan, F., Rassu, M., Capelli, G., Montarsi, F., Martini, S., Zanella, F., Padovan, M.T., Russo, F., Gobbi, F., 2020. First autochthonous dengue outbreak in Italy, August 2020. *Euro Surveill* 25, 8–11. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001606>.
- Lima, L.D., Pereira, A.M.M., Machado, C.V., 2020. Crisis, conditioning factors, and challenges in the coordination of Brazil's federative State in the context of COVID-19. *Cad Saude Publica* 36, e00185220. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00185220>.
- Martins-Filho, P.R., de Souza Araújo, A.A., Quintans-Júnior, L.J., Santos, V.S., 2020. COVID-19 fatality rates related to social inequality in Northeast Brazil: a neighborhood-level analysis. *J. Travel. Med.* 6, taaa128. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa128>.
- Nacher, M., Douine, M., Gaillet, M., Flamand, C., Rousset, D., Rousseau, C., Mahdoui, C., Carroll, S., Valdes, A., Passard, N., Carles, G., Djossou, F., Demar, M., Epelbain, L., 2020. Simultaneous dengue and COVID-19 epidemics: Difficult days ahead? *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14, 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008426>.
- Nicollelis, M.A.L., Raimundo, R.L.G., Peixoto, P.S., Andreazzi, C.S., 2020. How Super-Spreader Cities, Highways, Hospital Bed Availability, and Dengue Fever Influenced the Covid-19 Epidemic in Brazil. *MedRxiv*. 2020, 1–50. <https://doi.org/10.1101/2020.09.19.20197749>.
- Olive, M.M., Baldet, T., Devillers, J., Fite, J., Paty, M.C., Paupy, C., Que'nel, P., Quillery, E., Raude, J., Stahl, J.P., Thiann-Bo-Morel, M., Roiz, D., 2020. The COVID-

- 19 pandemic should not jeopardize dengue control. PLoS neglected tropical diseases 14, e0008716. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008716>.
- Oliveira, E.C., Pontes, E.R., Cunha, R.V., Froes, I.B., Nascimento, D., 2009. Hematological abnormalities in patients with dengue. Rev Soc Bras Med Trop 42, 682–685. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822009000600014>.
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., Agro, F.E., 2020. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. Journal of Internal Medicine 288, 192–206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>.
- Saavedra-velasco, M., Chiara-Chilet, C., Pichardo-Rodriguez, R., Grandez-Urbina, A., Inga-Berrospi, F., 2020. Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en zonas endémicas. [Coinfection between dengue and covid-19: need for approach in endemic zones.] Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Córdoba 77, 52–54. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n1.280>.
- Sadique, A., Rana, M.S., Alam, M.M., Ikram, A., Usman, M., Salman, M., Faryal, R., Massab, U., Bokhari, H., Mian, M.S., Israr, A., Safullah, 2020. Emergence of co-infection of COVID-19 and dengue: A serious public health threat. Journal of Infection 18, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.009>.
- Werneck, G.L., Macias, A.E., Mascarenas, C., Coudeville, L., Morley, D., Recamier, V., Guergova-Kuras, M., Puentes-Rosas, E., Baurin, N., Toh, M., 2018. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 113, e180082. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180082>.
- WHO, 2020a. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-51. 2020. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Last accessed 11.09.2020.
- WHO, 2020b. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-193. 2020. World Health Organization. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200731-covid-19-sitrep-193.pdf?sfvrsn=42a0221d_4 Last accessed 11.09.2020.
- Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J., Prescott, H.C., 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 324, 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Wu, D., Lu, J., Liu, Q., Ma, X., He, W., 2020a. To alert co-infection of SARS-COV-2 and dengue virus in developing countries in the dengue-endemic area. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 <https://doi.org/10.1017/ice.2020.187>.
- Wu, Z., McGoogan, J.M., 2020b. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. Jama 323, 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., Sun, R., Tian, Z., Xu, X., Wei, H., 2020. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. National Science Review 7, 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.

3. DISCUSSÃO

A rápida disseminação do vírus SARS-CoV-2 no Brasil levou a uma grande crise econômica, social e de saúde pública. Durante a pandemia foram adotadas várias medidas para conter a doença, como implementação de medidas rigorosas de higiene, uso obrigatório de máscaras faciais de proteção para a população, distanciamento social, quarentena voluntária e obrigatória quando o indivíduo estiver infectado, entre outras. Ainda que tais medidas sejam reconhecidas pelas entidades científicas como necessárias para diminuir a transmissibilidade da doença, achatar a curva de progressão de pessoas infectadas e dar tempo aos serviços de saúde para se organizarem para receber os indivíduos que necessitam de internação hospitalar de acordo com a capacidade de leitos disponíveis (WILDER-SMITH; FREEDMAN, 2020; COWLING et al., 2020; ISLAM et al., 2020; PAN et al., 2020; COUTO et al., 2021; CHOI et al., 2021), elas desencadeiam mudanças significativas na rotina e na qualidade de vida das pessoas, como demonstrado por nossos resultados.

É importante ressaltar que a qualidade de vida é um conceito ambíguo e abstrato que envolve uma percepção abrangente de saúde e bem-estar, influenciando e impactando todos os aspectos de nossas vidas (físico, psicológico, sociais e ambientais) (ORLEY e KUYKEN, 1994). Com o propósito de avaliar os agravos e dificuldades apresentados pelo indivíduo diante de um problema de seu cotidiano, questionários têm sido cada vez mais utilizados por profissionais de saúde (FAGERDAHL et al., 2013), metodologia que também foi adotada em nosso estudo. De fato, este foi o primeiro estudo com aplicação de questionário para avaliar a qualidade de vida da população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19.

No período de aplicação do questionário, o Brasil já possuía mais de 3 milhões de pessoas infectadas pelo vírus e já passava de 100 mil mortes (WHO, 2020d). Nossos resultados mostraram que a percepção de qualidade de vida dos indivíduos participantes foi mais afetada em relação à parte econômica do que pelos aspectos psicológicos e físicos. Isso poderia ser explicado pela redução da renda familiar enfrentada no período de quarentena e isolamento social, causada pela redução da jornada de trabalho e pelo aumento do desemprego (IBGE, 2020). Ainda que muitos de nossos participantes estivessem empregados no período, eles tiveram que se adequar a aumentos não programados de gastos para o trabalho e estudo remoto, como energia elétrica, água, comida, materiais para escritório, internet, medicações entre outras contas, o que pode ter influenciado no domínio econômico.

Em relação ao domínio psicológico, observamos que os indivíduos que não cumpriram as regras de distanciamento social apresentaram melhores escores do que aqueles que seguiram, assim como do que aqueles que seguiram as orientações e saíram de casa apenas para serviços essenciais. Isso ocorreu possivelmente pela ausência de medo em contrair a doença, dessa forma não representando uma fonte de estresse. Pode-se supor que tal percepção tenha relação com a fraca orientação dada pelo líder do Governo Federal quanto à real necessidade de se proteger contra o vírus e todos os prejuízos e riscos à vida que poderiam ser gerados ao não seguir as orientações contra a COVID-19 (CASTRO et al., 2021).

Para controlar o avanço da doença e evitar o colapso do sistema de saúde pública, uma série de medidas foram implementadas no Brasil, incluindo o fechamento de escolas e do comércio não-essencial, distanciamento social e restrição da mobilidade. Por esse motivo, mesmo as pessoas que não seguiam as regras de distanciamento social acabavam sendo restritas de suas atividades do cotidiano que envolviam a interação com outras pessoas (GANEM et al., 2020).

Juntamente com essas novas estratégias para diminuição da transmissão do coronavírus, o medo de contrair a infecção e das consequências da pandemia estão associados a uma carga negativa na saúde mental, podendo influenciar nos sintomas de estresse, ansiedade e depressão, que são destacados em estudos de diferentes países sobre saúde mental durante a pandemia (SILVA et al., 2020; BROOKS et al., 2020; PASSOS et al., 2020; DUARTE et al., 2020; WANG et al., 2020e; CASAGRANDE et al., 2020; ZANDIFAR E BADRFAM, 2020; SHIGEMURA et al., 2020; XIAO et al., 2020; GOULARTE et al., 2021). Os sentimentos de medo, insegurança, perda e falta de eficiência no combate a pandemia afetaram tanto a saúde mental quanto a QV de vários brasileiros (VITORINO et al., 2021).

Estudos também sugerem o agravamento das condições psiquiátricas e dos sintomas neurológicos nos pacientes infectados, com um risco maior de apresentarem comprometimento cognitivo após superarem a COVID-19 (HENEKA et al., 2020; MAO et al., 2020; HELMS et al., 2020; LECHIEN et al., 2020).

As medidas de distanciamento social também tiveram importante impacto socioeconômico, que afetaram a QV de muitas pessoas, uma vez que interferiram na diminuição de exportações e de *commodities*. A redução do comércio limitou as compras locais, produção e jornada de trabalho, consequentemente gerando a demissão de funcionários, aumento de empresas declarando falência e diminuição de ofertas de crédito pelos bancos devido aos riscos de investimentos (SIMÕES e SILVA, 2020; BRASIL, 2020f).

Em relação aos dados da nossa pesquisa, é sugerido que respondentes do sexo feminino apresentaram pior percepção de QV do que os respondentes do sexo masculino. Isso também é demonstrado nas pesquisas sobre saúde mental e qualidade de vida durante a pandemia de COVID-19 no Brasil nos trabalhos de GOULARTE et al. (2021) e SOUZA et al. (2021) em queo sexo feminino esteve fortemente associado a níveis de ansiedade, depressão e estresse pós- traumático e de Vitorino et al. (2021) que revelou que mulheres eram mais propensas a terem prejuízos na qualidade de vida durante esse período.

No Brasil, as mulheres desempenham um papel central na família, especialmente nas atividades domésticas (IBGE, 2017; TELLES, 2020), além disso, durante o período de distanciamento social as mulheres também ficaram responsáveis pelos cuidados com os filhos, idosos e pelas atividades de trabalho remoto, sobrecarregando física e psicologicamente podendo aumentar a suscetibilidade a desordens mentais além de impactar em sua QV em comparação aos homens (ÖZDIN et al., 2020; GONZÁLEZ-SANGUINO et al., 2020; SHIGEMURA et al., 2020; CZYMARA et al. 2020; WEITZER et al., 2021).

Os dados mostraram que os respondentes brancos apresentaram melhores escores de QV (total e domínios) do que os pardos e negros. Em média, os brasileiros negros e pardos ganham metade da renda dos brancos (TELLES, 2020) e têm acesso limitado aos serviços de saúde, afetando negativamente sua QV.

Indivíduos com idade acima de 40 anos apresentaram melhor QV para todos os domínios. Também foi observado por um estudo brasileiro que a idade avançada tem um papel de proteção contra o impacto psicológico devido ao maior nível de maturidade, aumentando a QV nessa faixa etária (SOUZA et al., 2021).

Já os indivíduos com companheiros apresentaram melhores escores de QV (exceto no domínio social - que foi semelhante) do que aqueles sem companheiro. Esse aspecto foi reportado por outras pesquisas, em que indivíduos solteiros apresentam níveis mais elevados de depressão quando comparados aos que são casados ou têm parceiro fixo (LEI et al., 2020; SCHMITT et al., 2021). Provavelmente porque o casamento está associado a maior satisfação com a vida e felicidade, relacionada a melhor saúde mental e física, bem-estar emocional e QV e longevidade (VANDERWEELE et al., 2017, CARR et al, 2010; CARR et al., 2014).

Ter filhos não influenciou a QV geral dos entrevistados. Porém, indivíduos com filhos apresentaram menor percepção de QV no domínio econômico do que aqueles sem filhos. Esses resultados são provavelmente devido a uma família maior (crianças), gerando despesas adicionais

durante a quarentena.

Um maior nível educacional está frequentemente associado a uma maior percepção de QV. Um estudo de Ryff e Heidrich, 1997 mostrou que as experiências de trabalho e educação mudam o propósito da vida. Níveis de escolaridade mais elevados estão associados ao bem-estar, felicidade e satisfação influenciando fortemente a renda (CARNEIRO et al., 2010; da COSTA MATOS et al., 2021; SCHMITT et al., 2021), potencialmente explicando nossos resultados. Indivíduos desempregados apresentaram os menores escores de QV (total e em cada domínio), isso foi observado também numa pesquisa aplicada durante o período de quarentena na região sudeste do Brasil (SCHMITT et al., 2021), e pode ser explicado pela sobrecarga econômica que afeta todos os aspectos da QV, principalmente durante o isolamento, e pelo aumento dos gastos das famílias.

As incertezas sobre o futuro durante um período econômico desafiador, como as futuras condições de trabalho e emprego, renda e rede de segurança social, tendem a diminuir os escores médios de QV (ZHANG et al., 2020c).

Nossos dados mostraram que os quatro domínios apresentaram um bom ajuste na análise fatorial confirmatória (RMSEA = 0,0068 (IC 95%: 0–0,0157); CFI = 0,9992 e $\chi^2 = 109,63$; $df = 101$; $p = 0,262$), o que significa que as medidas dos domínios são consistentes com o entendimento de sua natureza (KLINE, 2010; HAIR et al., 2009).

Os valores de alfa de Cronbach do escore total para os escores dos domínios psicológico, social e econômico foram $> 0,6$, demonstrando boa consistência interna. No entanto, este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, apesar do grande número de participantes, foi utilizada uma amostra de conveniência, o que dificulta a generalização dos resultados.

Por outro lado, a utilização de uma pesquisa online durante uma pandemia permitiu alcançar pessoas em todos os estados do país. Dados da última pesquisa publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística mostraram que três em cada quatro brasileiros em áreas metropolitanas (a maioria de nossos participantes) têm acesso à internet (IBGE, 2016).

Portanto, embora a pesquisa na *web* possa ser limitada por ser impossível atingir uma parcela da população, ela ainda pode ser considerada uma estratégia viável, uma vez que nosso questionário poderia ser respondido por qualquer dispositivo. Além disso, nossa amostra foi composta majoritariamente por mulheres (72%), o que também pode ser visto como uma limitação. No entanto, as mulheres tendem a se preocupar mais com sua saúde e a participar de pesquisas de saúde com mais frequência do que os homens (PRATESI et al., 2018; DAVIDSON et al., 1996).

Outra limitação potencial é que se trata de um estudo transversal e não possui dados pré-COVID-19 para comparação, entretanto, os dados podem ser usados para comparações futuras. Embora o apoio social e familiar seja considerado necessário no estudo de QV durante a pandemia (ZHANG et al., 2020c) não foi medido nesse estudo.

As pandemias representam historicamente um desafio para governos e indivíduos. Durante a pandemia, a QV do brasileiro foi mais afetada por aspectos econômicos e sociais do que psicológicos e físicos. Ter filhos (ou não) e local de residência (área urbana ou rural) não influenciou no escore total de QV. Os domínios psicológico e físico não foram afetados pelo nível de escolaridade, local de residência e se os entrevistados tinham ou não filhos. O domínio social também não foi afetado por ter filhos (ou não), e local de residência, familiar com diagnóstico de COVID-19, ou pelo estado civil. O domínio econômico não foi influenciado pelo sexo, local de residência ou pelos indivíduos com teste positivo ou não para COVID-19.

De maneira geral, nosso estudo demonstrou que a avaliação da percepção dos efeitos físico, psicológico, sociais e ambientais em que os indivíduos se encontram é uma ferramenta relevante para subsidiar políticas públicas e ações que possam auxiliar na promoção de bem-estar da população e minimizar os danos causados na qualidade de vida. Dessa forma, pesquisas futuras em grande escala para avaliar as mudanças significativas na saúde mental dos brasileiros, resultantes de todo o período da pandemia de COVID-19, serão de extrema importância.

Outra contribuição importante trazida por nosso estudo para uma melhor compreensão da pandemia de COVID-19 no Brasil foi a avaliação do agravamento da doença devido à associação com a dengue. Do ponto de vista epidemiológico, a dengue é a doença viral transmitida por mosquitos mais comum no mundo (BHATT et al., 2013; BHATT et al., 2021), com um perfil de pandemia, representando um dos maiores problemas de saúde pública global (WHO, 2018). Sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, expandindo-se geograficamente para regiões subtropicais. Estima-se que cerca de 3,9 bilhões de pessoas vivem em mais de 100 países endêmicos com risco de infecção por dengue (BRADY et al., 2012; ANDRIOLI et al., 2020).

Em 2020, segundo o boletim epidemiológico de dengue no Brasil, foram notificados 30.763 casos prováveis (taxa de incidência de 14,6 casos por 100 mil habitantes) de dengue no país, sendo a Região Centro-Oeste a que apresentou o maior número de casos (32,5 casos/100mil habitantes). Além disso, foram confirmados 24 casos de dengue grave e 5 óbitos, além de 27 óbitos ainda em investigação (BRASIL, 2020g). Sendo assim, a dengue é uma arbovirose de grande relevância, que

causa grandes impactos sobre a população, o que a torna epidemiologicamente similar à infecção por COVID-19 (SAAVEDRA-VELASCO, 2020; CHEN et al., 2020; YAN et al., 2018). Adicionalmente, a dengue e a COVID-19 apresentam sinais, sintomas clínicos e achados laboratoriais parecidos o que torna o quadro difícil de diferenciar e diagnosticar corretamente, incluindo febre, dor de cabeça, dor ao redor dos olhos, dores musculares e nas articulações, fadiga e de forma menos frequente, rash cutâneo e plaquetopenia (BICUDO, 2020; CRIADO et al., 2020). Nesse caso, tornando-se um problema crítico, pois uma doença pode ser erroneamente diagnosticada como a outra. Além disso, estudos levantam a preocupação da ocorrência de reatividade cruzada nos testes realizados para diagnosticar os casos de dengue e COVID-19 (YAN et al., 2020; NATH et al., 2020; NATH et al., 2021; MASYENI et al., 2021; RAVIKUMAR et al., 2021).

Segundo o estudo de Yan et al. (2020), foi destacada a presença de resultados falso-positivos nos testes sorológicos rápidos para dengue de dois pacientes diagnosticados posteriormente com COVID-19. Por outro lado, também é ressaltado que o cenário inverso pode ocorrer, sendo relatado no estudo de Nath et al., 2020 que cinco de treze amostras de sorode pacientes positivas para dengue (NS1), deram resultados falso-positivos para COVID-19 (IgM e IgG). Estudos também enfatizam a possibilidade de ocorrer a coinfeção entre os dois vírus (Dengue e SARS-CoV-2) em países endêmicos de dengue, como a América do Sul e o sudeste da Ásia (BICUDO 2020; HARIADI et al., 2020; SADDIQUE et al., 2020; RIDWAN et al., 2020; SCHULTE et al., 2021; VERDUYN et al., 2020; RADISIC et al., 2020; SALVO et al., 2020; CAROSELLA et al., 2020; VILLAMIL-GÓMEZ et al., 2021; MEJÍA-PARRA et al., 2021).

O diagnóstico incorreto ou tardio pode implicar em consequências graves para os pacientes, devido ao manejo clínico ser diferente para cada doença, como exemplo a hidratação venosa, uso de corticosteroides, uso de anticoagulantes que é utilizado com maior frequência em pacientes com COVID-19 a fim de evitar processos de trombose, mas que para dengue dever ser evitado por todos os pacientes para diminuir o risco de trombocitopenia e hemorragias e nos casos de COVID-19, a necessidade de ventilação mecânica precoce (BICUDO et al., 2020; SCHULTE et al., 2021). Ademais, o atraso do diagnóstico da infecção também resulta em uma maior disseminação do vírus SARS-CoV-2 e até progressão a óbito, visto que essas infecções progridem de forma distinta, podendo deteriorar as condições do paciente e sobrecarregar duplamente o sistema de saúde. Portanto, é de fundamental importância a realização de um diagnóstico diferencial e criterioso durante a pandemia (BUTT et al., 2020).

Nossos dados mostraram que quase metade dos pacientes com COVID-19 haviam sido previamente infectados com o vírus da dengue. Porém, esta infecção pregressa não alterou a evolução clínica dos pacientes, trazendo uma incerteza quanto à ideia proposta de uma possível proteção contra a COVID-19 (NICOLELIS et al., 2020). Na via inversa, uma pesquisa indiana sugeriu que a dengue pode apresentar-se menos grave em crianças expostas à infecção por SARS-CoV-2 (RAVIKUMAR et al., 2021).

Já a infecção ativa do vírus da dengue nos pacientes com COVID-19 resultou em maior comprometimento pulmonar e maiores taxas de hospitalização. Apesar disso, pesquisadores do Brasil relataram em seu estudo um caso de coinfeção (SARS-CoV-2 e dengue) que evoluiu favoravelmente, apresentando apenas sintomas leves, sem doença respiratória grave nem dengue grave (BICUDO et al., 2020).

Outro estudo brasileiro descreveu 13 casos de coinfeção SARS-CoV-2 e dengue em pacientes do Hospital Universitário de Brasília-DF, desses, quatro foram internados, nenhum indivíduo apresentou dengue com sinais de alerta ou dengue grave e nenhum foi direcionado para unidade de terapia intensiva ou a óbito (SCHULTE et al., 2021).

Verduyn et al. (2020), levantaram como hipótese, a partir de resultados obtidos em seu estudo, que pacientes com níveis elevados de anticorpos IgM e IgG na COVID-19 têm maior chance de apresentar sintomas mais graves durante uma coinfeção com dengue. No entanto, Stringari et al., 2021, relatou que essa hipótese não foi observada em seu estudo.

Os diferentes relatos de coinfeção desses vírus nos países endêmicos para dengue mostram que esses pacientes tiveram desfechos críticos associados. Sendo relatada a morte por coinfeção (SARS-CoV-2 e dengue) de um homem na Tailândia (JOOB et al., 2020), um paciente idoso na Índia (AYUB, 2020) e um paciente em Bangladesh (MIAH, 2020).

Uma das limitações do nosso estudo é o diagnóstico laboratorial, que deveria ser confirmado por RT-PCR para SARS-CoV-2 e dengue, por apresentarem maior especificidade que alguns testes sorológicos para detecção de anticorpos IgM e IgG, evitando uma possível reatividade sorológica cruzada (YAN et al., 2020; MASYENI et al., 2021). Entretanto, os testes rápidos, e com kit comercial para NS1 e IgM por ELISA são os de maior preferência por serem mais disponíveis e de fácil execução (CHAN et al., 2017; SHULTE, 2021).

Em nosso estudo, os pacientes coinfectados apresentaram menor contagem de linfócitos e monócitos circulantes, sendo a linfocitopenia já descrita em pacientes com SARS-CoV-2 e

coinfecção pelo vírus da dengue (SADDIQUE et al., 2020; GUAN et al., 2020; SCHULTE et al., 2021). Leucopenia é um achado frequente em pacientes com dengue clássica (CHALOEMWONG et al., 2018; ALI et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2009), mas não tão comum em pacientes com COVID-19, podendo ser observadas em apenas 30% dos pacientes (RADISIC et al., 2020; TERPOS et al., 2020). Além disso, pacientes com dengue e COVID-19 geralmente apresentam aumento do número de monócitos ativados (AZEREDO et al., 2010; KNOLL et al., 2021).

A regulação negativa da resposta imunológica pode ser um processo que impede a resposta imunológica à infecção pelo vírus da dengue (KAR-HUI et al., 2019). Assim, o pior prognóstico de pacientes com a coinfecção dengue/COVID-19 pode estar associado a um comprometimento das respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro (PANG et al., 2007;

QIN et al., 2020; FU et al., 2020; RADISIC et al., 2020), bem como com a elevação dos níveis de glicose no sangue (CODO et al., 2020), fato que foi confirmado por nossos resultados. De interesse, já foi descrito que o vírus da dengue depende da disponibilidade de glicose para se replicar com eficiência e por isso ele induz o metabolismo da glicólise nas células infectadas (FONTAINE et al., 2015).

Em conjunto, os dados trazidos pelo estudo da coinfecção dengue/COVID-19 demonstram que a circulação endêmica do vírus da dengue adiciona mais pressão sobre os sistemas de saúde já sobrecarregados durante as pandemias de COVID-19, cenário relatado por outros países também (DASH et al., 2020; PHADKE et al., 2021; RAVIKUMAR et al., 2021; DIN et al., 2021; MIAH et al., 2021). Nossas observações devem ser expandidas e replicadas por outros autores e usadas por governos e gestores de saúde para melhorar o controle da COVID-19 e da dengue, bem como para agilizar o diagnóstico e manejo adequado dos pacientes.

4. CONCLUSÃO

A rápida propagação da pandemia de COVID-19 trouxe um cenário de desafios para o governo e para a população brasileira. Os resultados desse estudo mostram o impacto negativo do início da pandemia no Brasil, em que medidas restritivas para contenção, prevenção, proteção e controle da COVID-19 foram implantadas, incluindo isolamento, distanciamento social e quarentena.

Dentre os domínios avaliados verificou-se que a QV do brasileiro foi mais afetada por aspectos econômicos e sociais do que psicológicos e físicos. Ter filhos (ou não) e local de residência (área urbana ou rural) não influenciou no escore total de QV. Os domínios psicológico e físico não foram afetados pelo nível de escolaridade, local de residência e se os entrevistados tinham ou não filhos. O domínio social não foi afetado por ter filhos (ou não), e local de residência, familiar com diagnóstico de COVID-19, ou pelo estado civil. O domínio econômico não foi influenciado pelo sexo, local de residência ou pelos indivíduos com teste positivo ou não para COVID-19. Nossos dados podem ajudar as autoridades de saúde a identificar os principais fatores que afetam a QV da população brasileira, a fim de fornecer ferramentas para subsidiar políticas públicas e ações que possam auxiliar na promoção de bem-estar da população, minimizando os danos causados na qualidade de vida. Como esse foi o primeiro questionário aplicado durante a pandemia por COVID-19 na população adulta brasileira, novos estudos devem ser realizados a fim de acompanhar por todo o período o impacto trazido pela pandemia.

Nossos resultados também demonstraram ao todo que pacientes com infecção simultânea de COVID-19 e dengue sofrem alterações hematológicas e bioquímicas e também podem desenvolver um comprometimento da função pulmonar e uma maior propensão à hospitalização. É importante destacar que o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave é uma condição clínica observada em aproximadamente 15% dos pacientes com COVID-19 e geralmente requer cuidados de suporte intensivo (Wu et al., 2020b). Além disso, mostramos que mais de um terço dos pacientes com COVID-19 nesta coorte também sofriam de dengue. Portanto, os presentes dados trazem informações importantes sobre a alta taxa de coinfeção SARS-CoV-2 e vírus da dengue nesta região do Brasil, bem como os desfechos agravados associados. Portanto, a circulação endêmica do vírus da dengue parece adicionar mais pressão sobre os sistemas de saúde já sobrecarregados durante as pandemias de COVID-19. Nossas observações devem ser expandidas e replicadas por outros e usadas por governos e gestores de saúde para melhorar o COVID-19 e a dengue controlar, bem como agilizar o diagnóstico e manejo adequado do paciente. O atual cenário sindêmico vivido por diferentes países

não se limita à COVID-19 e à dengue e instiga governos e profissionais de saúde a intensificarem as pesquisas, a fim de apoiar medidas de controle e políticas de combate à dengue e outras epidemias e à implementação de medidas preventivas contra as pandemias COVID-19.

5. REFERÊNCIAS

ABBASI, J. The promise and peril of antibody testing for COVID-19. **JAMA**, v. 323, p. 1881–1883, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6170>.

BOSCH, B. J. et al. The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. **J. Virol.** v. 77, n. 16, p. 8801–8811, 2003. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003>.

ABOUBAKR, H. A.; SHARAFELDIN, T. A.; GOYAL, S. M. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. **Transbound Emerg Dis.**, v. 68, p. 296-312, 2021. <https://doi.org/10.1111/tbed.13707>.

AKIN, L.; GÖZEL, M. G. Understanding dynamics of pandemics. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 515–519, 2020. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-133>.

ALI, N; USMAN, M; SYED, N; KHURSHID, M. Haemorrhagic manifestations and utility of haematological parameters in dengue fever: a tertiary care Centre experience at Karachi. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 39, p. 1025–1028, 2007. <https://doi.org/10.1080/00365540701411492>.

AMAKU, M; COVAS, D.T.; COUTINHO, F. A. B; et al. Modelling the impact of delaying vaccination against SARS-CoV-2 assuming unlimited vaccine supply. **Theor Biol Med Model**, v. 18, p.14, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12976-021-00143-0>.

AMANAT, F; STADLBAUER, D.; STROHMEIER, S.; NGUYEN, T.; CHROMIKOVA, V.; MCMAHON, M. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. **Nat Med.**, v. 26, p.1033–1036, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>.

ANDRIOLI, D. C; BUSATO, M. A; LUTINSKI, J.A. Spatial and temporal distribution of dengue in Brazil, 1990 – 2017. **PloS one**, v.15, p. e0228346, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228346>.

AQUINO, Estela Maria Motta Lima Leão de et al. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2423-2446, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>.

ASADI, S.; BOUVIER, N.; WEXLER, A. S.; RISTENPART, W. D. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? **Aerosol Sci. Technol.**, v. 54, p. 635–638, 2020. <https://doi.org/10.1080/02786826.2020.1749229>.

ASSELAH, T., DURANTEL, D., PASMANT, E., LAU, G., SCHINAZI, R.F. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **J. Hepatol.** V.74, n.1 p. 168-184., 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>.

AYUB, J. Stung by dengue, patient dies of coronavirus co-infection in Bhopal, in The Times of India. 2020. Disponível em: <https://timesofindia.indiatimes.com/city/bhopal/stung-by-dengue-patient-dies-of-coronavirus-co-infection-in-bhopal/articleshow/75330826.cms>. Acesso em 27 de setembro, 2020.

AZEREDO, E.L.; NEVES-SOUZA, P.C.; ALVARENGA, A.R.; REIS, S.R.N.I.; TORRENTES-CARVALHO, A.; ZAGNE, S. M. O.; NOGUEIRA, R. M. R.; OLIVEIRA-PINTO, L. M.; KUBELKA, C.F., 2010. Differential regulation of toll-like receptor-2, toll-likereceptor-4, CD16 and human leucocyte antigen-DR on peripheral blood monocytes during mildand severe dengue fever. **Immunology**, v. 130, p. 202–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03224.x>.

BABU, T. M., PERERA, R., WU, J. T., FITZGERALD, T., NOLAN, C., COWLING, B. J., KRAUSS, S., TREANOR, J. J. e Peiris, M. Population Serologic Immunity to Human and Avian H2N2 Viruses in the United States and Hong Kong for Pandemic Risk Assessment. **The Journal of infectious diseases**, v. 218, p. 1054–1060, 2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy291>

BAHRAMI, A. et al. Hyperinflammatory shock related to COVID-19 in a patient presenting with multisystem inflammatory syndrome in children: First case from Iran. **Journalof Pediatrics and Child Health**, 2020. <https://doi.org/10.1111/jpc.15048>.

BAMBRA, C.; RIORDAN, R.; FORD, J.; MATTHEWS, F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. **J Epidemiol Community Health**, v. 74, p. 964–8, 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2020-214401>.

BASTA, N. E.; MOODIE, E. E. M. Moodie on behalf of the McGill University COVID19 Vaccine Tracker Team. Disponível em: covid19.trackvaccines.org. Acesso em 6 de agosto de 2021.

BERGONZO, C.; SZAKAL, A. L. Using all-atom potentials to refine rna structure predictions of sars-cov-2 stem loops. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 1–11, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21176188>.

BERNAL LOPEZ, J.; ANDREWS, N.; GOWER, C.; GALLAGHER, E.; SIMMONS, R.; THELWALL, S.; STOWE, J.; TESSIER, E.; GROVES, N.; DABRERA, G. Myers, R.; CAMPBELL, C. N. J.; AMIRTHALINGAM G, EDMUNDS, M.; ZAMBON, M.; BROWN, K. E.; HOPKINS, S.; CHAND, M.; RAMSAY, M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines againstthe B.1.617.2 (Delta) Variant. **N Engl J Med.**, v. 12, p.585-594, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>.

BERNHEIM, A., MEI, X., HUANG, M. et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. **Radiology**, v. 119, n. 5, p.1000–1001, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.

BHATT, P., SABEENA, S. P., VARMA, M., & ARUNKUMAR, G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. **Current microbiology**, v.78, p.17–32, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>.

BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A. W.; MOYES, C. L. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504–507, 2013. <https://doi.org/10.1038/nature12060> PMID: 23563266.

BIANCOVILLI, P., MAKSZIN, L. & JURBERG, C. Misinformation on social networks during the novel coronavirus pandemic: a quali-quantitative case study of Brazil. **BMC Public Health**, v. 21, p. 1200, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11165-1>.

BICUDO, N.; BICUDO, E.; COSTA, J. D.; CASTRO, J. A. L. P.; BARRA, G. B. Co-infection of SARS- CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. **Brazilian J Infect Dis**, v. 24, p. 452–4, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.008>.

BLOOM, J. D.; CHAN, Y. A.; BARIC, R. S.; BJORKMAN, P. J.; COBEY, S.; Deverman, B. E.; RELMAN, D. A. Investigate the origins of COVID-19. **Science**, v. 372, p. 694.1–694, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abj0016>.

BRADY, O. J. GETHING, P. W.; BHATT, S.; MESSINA, J. P.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, p.e1760, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760> PMID: 22880140.

BRASIL. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19.2020a. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>. Acesso em 8 de outubro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia Brasil, de Vigilância Epidemiológica - Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara transmissão comunitária nacional [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020c. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46568-ministerio-da-saude-declara-transmissao-comunitaria-nacional>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil amplia diagnóstico para o coronavírus. 2020d. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46472-brasil-amplia-diagnostico-para-o-coronavirus>. Acesso em 19 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Ordinance No. 188, of February 3, 2020e. Off. Gaz. Fed Gov. Brazil 7042.

BRASIL. Ministério da Economia. 2020f. Ministério da Economia avalia impacto econômico do coronavírus. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/financas-impostos-e-gestao-publica/2020/03/ministerio-da-economia-avalia-impacto-economico-do-coronavirus-no-brasil>. Acesso em: 9 agosto de 2020.

BRASIL. Boletim epidemiológico 05. Secretaria de vigilância epidemiológica. Ministério da Saúde. Acesso em 06 de abril de 2020g. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Boletim-epidemiologico-SVS-05.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Medicamentos aprovados para tratamento da COVID-19. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em 3 de outubro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença pelo Coronavírus COVID-19. Boletim Epidemiológico Especial 78, ago. 2021b. Disponível em: <

https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2021/setembro/14/boletim_epidemiologico_covid_78-1.pdf. Acesso em 5 de outubro de 2021.

BROOKS, S.K.; WEBSTER, R.K.; SMITH, L.; WOODLAND, L.; WESSELY, S.; GREENBERG, N.; RUBIN, G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. **Lancet**, v. 395, 10227, p. 912-920, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).

BUTT, M. H.; AHMAD, A.; MISBAH, S.; TAUQUEER, H. M.; KHAN, Y. H.; Dengue Fever and COVID-19 Co-Infection; A Threat to Public Health for Co-epidemic in Pakistan. **Journal of Medical Virology**, v.93, p. 671-672, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26464>.

CAI, Q., CHEN, F., WANG, T., LUO, F., LIU, X., WU, Q., XU, L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. **Diabetes Care**, v. 43, p. 1392-1398, 2020. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>.

CALLAWAY, E. Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. **Nature**, v. 595, p. 17-18, 2021. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01696-3>.

CAROSELLA, L. M.; 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. **Emerg Infect Dis**, v. 27, p. 348–51, 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2702.203439>.

CARR, D.; SPRINGER, K.W. Advances in families and health research in the 21st century. **J. Marriage Fam**, v. 72, p. 743–761, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2010.00728.x>.

CARR, D.; FREEDMAN, V.A.; CORNMAN, J.C.; SCHWARZ, N. Happy marriage, happy life? Marital quality and subjective well-being in later life. **J. Marriage Fam**, v. 76, 930–948, 2014. <https://doi.org/10.1111/jomf.12133>.

CASAGRANDE, M.; Favieri, F.; Tambelli, R.; Forte, G. The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. **Sleep Med**, v. 75, p.12-20, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.011>.

CDC COVID-19 Response Team (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 69(12), 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.

CDC, Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Centers of Disease and Control and Prevention, Georgia, 2020.

CDC. Centers of Disease and Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Disease. Last Updated Feb. 22, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-tes>.

CARNEIRO, P.; HECKMAN, J.; VYTLACIL, E. Estimating marginal returns to education. **NBER Working Paper No. 16474**. Natl. Bur. Econ. Res. 2010.

CASTRO, M.C.; GURZENDA, S.; TURRA, C.M. et al. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. **Nat Med**, v. 27, p. 1629–1635, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01437-z>.

CHALOEMWONG, J.; TANTIWORAWIT, A.; RATTANATHAMMETHEE, T.; HANTRAKOOL, S.; CHAI-ADISAKSOPHA, C.; RATTARITTAMRONG, E.; NORASETTHADA, L. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: A retrospective study. **BMC Hematology**, v. 18, p. 1–10, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0116-1>.

CHAN, H. B. Y.; HOW, C. H.; NG, C.W. M. Definitive tests for dengue fever: When and which should I use? **Singapore Med J**, v. 58, p. 632–635, 2017. <https://doi.org/10.11622/smedj.2017100>.

CHAN, J.F., YUAN, S., KOK, K.H., TO, K.K., CHU, H., YANG J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **Lancet**, v. 395, n. 10223, 514–523, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

CHAN, J. F. W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 221–236, 2020. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>

CHEN, N., ZHOU, M., DONG, X., QU, J. GONG, F, HAN, Y., QIU, Y., WANG, J., LIU, Y., WEI, Y., J AN XIA IA, YU, T., ZHANG, X., L. Z. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descript. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

CHIN, A. W. H.; CHU, J. T. S.; PERERA, M. R. A.; HUI, K. P. Y.; YEN, H.-L.; CHAN, M. C. W.; POON, L. L. M. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. **The Lancet Microbe**, v. 1, p. e10, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3).

CHOI, W.; SHIM, E. Optimal strategies for social distancing and testing to control COVID-19. **Journal of theoretical biology**, v. 512, p.110568, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110568>.

CHUNG, M.; BERNHEIM, A.; MEI, X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 202-207, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.

CODO, A.C.; DAVANZO, G.G.; MONTEIRO, L.B.M.; NAKAYA, H.I.; FARIAS, A.S.; MORAES-VIEIRA, P. M. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent. Axis. **Cell Metabolism**, v. 32,p. 437–446, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>.

CONG, Y. et al. Nucleocapsid Protein Recruitment to Replication-Transcription Complexes Plays a Crucial Role in Coronaviral Life Cycle. **Journal of Virology**, v. 94, n. 4, p. 1–21, 2019. <https://doi.org/10.1128/JVI.01925-19>.

CORMAN, V. M.; LANDT, O.; KAISER, M.; MOLENKAMP, R.; MEIJER, A.; CHU, D. K.; et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **EuroSurveill**, v.25, p.2000045, 2020. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.

COUTO, M. T.; BARBIERI, C. L. A.; DE SOUZA AMORIM MATOS, C. C. Considerations on covid-19 impact on the individual-society relationship: From vaccine hesitancy to the clamor for a vaccine. **Saúde e Sociedade**, v. 30, n. 1, p. 1–11, 2021. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1196>.

COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC (2020). Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> 25 de março de 2020 (Acesso em 15 de novembro, 2020).

COWLING, B. J., ALI, S. T., NG, T. W. Y., TSANG, T. K., LI, J. C. M., FONG, M. W., LEUNG, G. M. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. **The Lancet Public Health**, v. 5, p. e279-e288, 2020. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30090-6).

CRIADO PR, PAGLIARI C, CARNEIRO FRO, QUARESMA JAS. Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. **Rev Med Virol**, v, 20, e2130, 2020.

CZYMARA, C. S.; LANGENKAMP, A.; CANO, T. Cause for concerns: gender inequality in experiencing the COVID-19 lockdown in Germany. **Eur Soc**, v.23, p. S68-S81, 2020. <https://doi.org/10.1080/14616696.2020.1808692>.

DA COSTA MATOS, R. A., AKUTSU, R., ZANDONADI, R. P., & BOTELHO, R. Quality of Life Prior and in the Course of the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Cross- Sectional Study with Brazilian Dietitians. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, p. 2712, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052712>.

DASH, N.; ROSE, W.; NALLASAMY, K. India's lockdown exit: are we prepared to lock horns with COVID-19 and dengue in the rainy season? **Pediatr Res**, v. 89, p.1047–1048, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1063-7>.

DAVIDSON, D. J.; FREUDENBURG, W.R. Gender and environmental risk concerns:A review and analysis of available research. **Environ. Behav**, v. 28, 302–339, 1996. <https://doi.org/10.1177/0013916596283003>.

DAWOOD, F. S. et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 12, n. 9, p. 687–695, 2012. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4).

DE WIT, E., VAN DOREMALEN, N., FALZARANO, D., & MUNSTER, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature reviews Microbiology**, v.14, p. 523–534, 2016. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>

DEEKS, J. J., DINNES, J., TAKWOINGI, Y., DAVENPORT, C., SPIJKER, R., TAYLOR-PHILLIPS, S. et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 6, p.CD013652, 2020. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>.

DE SOUZA, F. S. H.; HOJO-SOUZA, N. S.; DA SILVA, C. M.; GUIDONI, D. L. Second wave of COVID-19 in Brazil: younger at higher risk. **Eur J Epidemiol**, v. 36, p.441– 3, 2021.

<https://doi.org/10.1007/s10654-021-00750-8>.

DIN, M.; ASGHAR, M.; ALI, M. COVID-19 and dengue coepidemics: a double trouble for overburdened health systems in developing countries. **J Med Virol**, v. 93, p. 601– 602, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26348>.

DUARTE, M. Q.; SANTO, M. A. D. S.; LIMA, C.P.; GIORDANI, J. P.; TRENTINI, C. M. Covid-19 and the impacts on mental health: a sample from Rio Grande do Sul, Brazil. **Ciê. Saúde Colet**, v. 25, p.3401-3411, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16472020>.

FAN, B.E., CHONG, V. C. L., CHAN, S.S.W., LIM, G.H., LIM, K.G.E., TAN, G.B., MUCHELI, S.S., KUPERAN, P., ONG, K.H. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. **Am. J. Hematol**, v. 95, p. E131-E134, 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>.

FAGERDAHL, A. M.; BOSTRÖM, L.; ULFVARSON, J.; BERGSTRÖM, G.; & OTTOSSON, C. Translation and validation of the wound-specific quality of life instrument Cardiff Wound Impact Schedule in a Swedish population. **Scandinavian Journal of Caring Sciences**, v. 28, p. 398–404, 2013. <https://doi.org/10.1111/scs.12050>.

FANG, Y., ZHANG, H., XU, Y., XIE, J., PANG, P., JI, W. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. **Radiology**, v. 295, p. 208-209, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200280>.

FEHR A.R., S. PERLMAN, Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis, **Methods Mol. Biol.** V. 1282, p. 1–23, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

FELSENSTEIN, S.; HERBERT, J. A.; MCNAMARA, P. S.; HEDRICH, C. M. COVID-19: Immunology and treatment options. **Clin Immunol**, v. 215, p:108448, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.

FIOCRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. COVID-19 e Saúde da Criança e do Adolescente. 2ª ed. 21 Set., 2021. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/covid-19-e-saude-da-crianca-e-do-adolescente-segunda-edicao/> Acesso em 6 de outubro de 2021.

FONTAINE, K.A.; SANCHEZ, E.L.; CAMARDA, R.; LAGUNOFF, M. Dengue Virus Induces and Requires Glycolysis for Optimal Replication. **J.Virol**, v. 89, p. 2358–2366, 2015. <https://doi.org/10.1128/JVI.02309-14>.

FONTANET, A.; AUTRAN, B.; LINA, B.; KIENY, M. P.; KARIM, S. S. A.; SRIDHAR, D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. **Lancet**, v. 397, p.952– 4, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00370-6).

FEUER, W., 2020. South America is a ‘new epicenter’ of the coronavirus pandemic, WHO says. <https://www.cnbc.com/2020/05/22/south-america-is-a-new-epicenter-of-the-coronavirus-pandemic-who-says.html> (Acesso em 23 de setembro de 2021).

FINEBERG, H. V. Pandemic preparedness and response--lessons from the H1N1influenza of 2009. **N Engl J Med**, v.370, p. 1335-42, 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208802>.

FU, Y.; CHENG, Y.; WU, Y. Understanding SARS-CoV- 2-Mediated Inflammatory Responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. **Viol Sin**, v. 35, 266-71, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.

GANDHI, R. T., LYNCH, J. B., & DEL RIO, C. Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p.18, 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009249>.

GANEM, F.; MENDES, F. M.; OLIVEIRA, S. B.; PORTO, V. B. G.; ARAUJO, W. N.; NAKAYA, H. I.; DIAZ-QUIJANO, F. A.; CRODA, J. The impact of early social distancing at COVID-19 Outbreak in the largest Metropolitan Area of Brazil. **MedRxiv**, 20055103,2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055103>.

GARG, S.; KIM, L.; WHITAKER, M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID- NET, 14 States, March 1–30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 69, p.458–464, 2020. [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3external%20icon).

GAVRIATOPOULOU, M.; NTANANISIS-STATHOPOULOS, I.; KOROMPOKI, E.; FOTIOU, D.; MIGKOU, M.; TZANNINIS, I. G.; PSALTOPOULOU, T.; KASTRITIS, E.; TERPOS, E.; DIMOPOULOS, M. A. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection.

Clin Exp Med., v.21, p.167-179, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>.

GEURTSVANKESSEL, C. H.; OKBA, N. M. A.; IGLOI, Z.; BOGERS, S.; EMBREGTS, C. W. E.; LAKSONO, B. M. et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. **Nat. Commun**, v. 11, n. 1, p. 3436, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17317-y>.

GONZÁLEZ-SANGUINO, C.; AUSÍN, B.; CASTELLANOS, M. A.; SAIZ, J.; LÓPEZ-GÓMEZ, A.; UGIDOS, C. et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. **Brain Behav Immun**, v. 87, p.172- 6, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.040>.

GOULARTE, J. F.; SERAFIM, S.; COLOMBO, R.; HOGG, B.; CALDIERARO, M. A.; ROSA, A. R. COVID-19 and mental health in Brazil: Psychiatric symptoms in the general population. **J Psychiatr Res**, v. 132, p.32-37, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.021>.

GIOVANETTI, M.; ANGELETTI, S.; BENVENUTO, D.; CICCOCCHI, M. A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview. **Journal of MedicalVirology**, v. 9, p.1634-1636, 2020. [c10.1002/jmv.25773](https://doi.org/10.1002/jmv.25773).

GORBALENYA, A. E.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S. The species severe acuterespiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019- nCoV and naming it SARS-CoV- 2. **Nature Microbiology**, v. 5, p. 536–544, 2020.

GRIFONI, A.; WEISKOPF, D.; RAMIREZ, S. I.; MATEUS, J.; DAN, J. M.; MODERBACHER, C. R. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19disease and unexposed individuals. **Cell**, v. 181, p.1489– 501, 2020. [doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015).

GUAN, Y.; VIJAYKRISHNA, D.; BAHL, J.; ZHU, H.; WANG, J.; SMITH, G. J. D. The emergence of pandemic influenza viruses. **Protein & Cell**, v. 1, p. 9–13, 2010. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0008-z>.

GUIDELINE, C. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia(Trial version 7). **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 9, p. 1087–1095, 2020.

GUO, Y. R.; CAO, Q. D.; HONG, Z. S.; TAN, Y. Y.; CHEN, S. D.; JIN, H. J.; TAN, K. S.; WANG, D. Y.; YAN. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Mil Med Res**, v. 7, p. 1–10, 2020a. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.

GUO, L.; REN, L.; YANG, S.; XIAO, M.; CHANG, D.; YANG, F. et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clin Infect Dis**, v. 71, n. 15, p.778–785, 2020b. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.

GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; LIANG, W. H.; OU, C.Q.; HE, J.X.; LIU, L.; SHAN, H.; LEI, C.L.; HUI, D.S. Clinical Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infection in China.

MedRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.

HAIR, J.F.; ANDERSON, R.E.; TATHAM, R.L.; BLACK, W.C. Multivariate Data Analysis, 7th ed.; Englewood Cliffs: Bergen, NJ, USA, 2009; ISBN 978-0-02-349020-0.

HARIADI, P.; LOKIDA, D.; NAYSILLA, A. M.; LUKMAN, N.; KOSASIH, H.; MARDIAN, Y.; et al. Coinfection with SARS-CoV-2 and dengue virus: a case report; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-63867/v1>.

HELMS, J.; KREMER, S.; MERDJI, H.; CLERE-JEHL, R.; SCHENCK, M.; KUMMERLEN, C. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. **N Engl J Med**.2020: NEJMc2008597.

HENDERSON, D. A.; COURTNEY, B.; INGLESBY, T. V.; TONER, E.; NUZZO, J. B. Public health and medical responses to the 1957-58 influenza pandemic. **Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, Science**, v. 7, p.265-273, 2009. <https://doi.org/10.1089/bsp.2009.0729>.

HENEKA, M. T.; GOLENBOCK, D.; LATZ, E.; MORGAN, D.; BROWN, R. Immediate and long- term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. **Alzheimers Res Ther**, v. 4, p. 69, 2020.

HENRY, B. M.; DE OLIVEIRA M. H. S.; BENOIT, S.; PLEBANI, M.; LIPPI, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clin. Chem. Lab. Med**, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.

HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**. V. 181, n. 2, p. 271–280, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,

China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

HUI, D. S.; IAZHAR, E.; MADANI, T. A. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **Int J Infect Dis**, v.91, p.264–266, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.

HUMPHRIES, Mark O. Paths of infection: The First World War and the Origins of the 1918 Influenza Pandemic, **War History**, v. 21, p. 55-81, 2014. <https://doi.org/10.1177/0968344513504525>.

HULSWIT, R. J. G.; DE HAAN, C. A. M.; BOSCH, B. J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. 1. ed. [s.l.] **Elsevier Inc.**, 2016. v. 96. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.004>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso à Internet e à Televisão e Posse de Telefone Móvel; Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio Contínua (PNAD Contínua); IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Desemprego. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/desemprego.php>. Acesso em: 12 de junho de 2020.

ISLAM, N.; SHARP, S. J.; CHOWELL, G.; SHABNAM, S.; KAWACHI, I.; LACEY, B.; WHITE, M. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. **BMJ**, v. 370, p.m2743, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2743>.

JAYAWEERA, M.; PERERA, H.; GUNAWARDANA, B.; MANATUNGE, J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. **Environ. Res**, v. 188, p. 109819, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>.

JESTER, B. et al. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. **Virology**, v. 527, p. 32–37, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.10.019>.

JILANI TN, JAMIL RT, SIDDIQUI AH. H1N1 Influenza. [Updated 2021 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513241/>. Acesso em: 28 de novembro de 2021.

JIN, Y. H.; CAI, L.; CHENG, Z. S.; CHENG, H.; DENG, T.; FAN, Y.P.; FANG C. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Mil. Med. Res**, v. 7, p.4, 2020. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>.

JOHNSON NP, MUELLER J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. **Bull Hist Med**, v. 76, p.105–15, 2002.

JOOB, B.; WIWANITKIT, V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. **J**

Am Acad Dermatol, v. 82, p.177, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036>.

JORDAN, E.O. (1927). *Epidemic Influenza: a Survey*. Chicago: American Medical Association.

KAIN, T.; FOWLER, R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2616-1>.

KAR-HUI, Ng.; ZHANG, S. L.; TAN, H. C.; KWEK, S. S. SESSIONS, O. M.; CHAN, C. Y.; LIU, I. D.; LEE, C. K.; TAMBYAH, P. A.; OOI, E. E.; YAP, H. K. Persistent Dengue Infection in an Immunosuppressed Patient Reveals the Roles of Humoral and Cellular Immune Responses in Virus Clearance. **Cell Host Microbe**, v. 13, p.601-605, 2019.e3. <https://10.1016/j.chom.2019.10.005>.

KLINE, R. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*; Guilford Publications: New York, NY, USA, v. 3, 2010.

KNOLL, R.; SCHULTZE, J. L.; SCHULTE-SCHREPPING, J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. July, p. 1–12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>.

KOYAMA, S. et al. Innate immune response to viral infection. **Cytokine**, v. 43, n. 3, p. 336–341, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.009>.

KRAMMER F, PALESE P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14:167–82, 2015. [PubMed: 25722244]

KUCIRKA, L. M.; LAUER, S. A.; LAEYENDECKER, O.; BOON, D.; LESSLER, J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction- based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. **Ann Intern Med**, v. 173, n. 4, p. 262–267, 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.

KUMAR, B. et al. The emerging influenza virus threat: status and new prospects for its therapy and control. **Archives of Virology**, v. 163, n. 4, p. 831–844, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3708-y>.

KUMAR, S.; JHA, S.; RAI, S. K. Significance of super spreader events in COVID-19. **Indian J Public Health**, v. 64, p.139–S141, 2020. https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_495_20.

LAL. CT chest findings in coronavirus disease-19 (COVID-19). **Formos Med Assoc**, v. 119, n. 5, p. 1000–1001, 2020. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jfma.2020.03.010>.

LAM, T.TY.; JIA, N.; ZHANG, YW. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, v. 583, 282–285, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.

LANCET, T. COVID-19 in Brazil: “So what?”. **Lancet (London, England)**, v. 395, p.(10235):1461, 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31095-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31095-3).

LAZEAR H. M.; J. W. SCHOGGINS.; M. S. D. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons, **Immunity**, v. 50, p. 907–923, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>.

LECHIEN, J. R.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; DE SIATI, D. R.; HOROI, M.; LE BOM S. D.; RODRIGUEZ, A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 6, p.1–11, 2020.

LEI, L.; HUANG, X.; ZHANG, S.; YANG, J.; YANG, L.; XU, M. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in Southwestern China. **Med.Sci. Monit**, v. 26, p.1–12, 2020. <https://doi.org/10.12659/msm.924609>.

LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>.

LI, D. et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, p. 8–10, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0163-5>.

LI, H.; WANG, Y. M.; XU, J. Y. et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. **Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi**, v. 43, n. 3, p. 170–172, 2020. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002>.

LI, L., G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; LI, Z.; ZHOU, P.; PAN, P.; WANG, W.; HU, D.; LIU, X.; ZHANG, Q.; WU, J. Coronavirus infections and immune responses. **J. Med. Virol**, v. 92, p. 424–432, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.

LI, W.; MOORE, M.J.; VASILIEVA, N.; SUI, J.; WONG, S.K.; BERNE, M.A.; SOMASUNDARAN M., J.; SULLIVAN, L.; LUZURIAGA, K.; GREENOUGH, T.C.; CHOE, H.; FARZAN, M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, p. 450–454, 2003. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4242-5>.

LINDSTROM SE, COX NJ, KLIMOV A. Genetic analysis of human H2N2 and early H3N2 influenza viruses, 1957–1972: evidence for genetic divergence and multiple reassortment events. **Virology**, v. 328, p.101–119, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.06.009>.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease, (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clin. Chim. Acta**, v. 506, p. 145-148, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.

LISBOA, B. M.; TAVAZIVA, G.; ABIDI, S. K.; CAMPBELL, JR.; HARAOU, L. P.; JOHNSTON, J. C. et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 370, p.m2516, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>.

LIU, F.; XU, A.; ZHANG, Y.; XUAN, W.; YAN, T.; PAN, K.; YU, W.; ZHANG, J. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. **Int. J. Infect. Dis**, v. 95, p. 183-191, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>.

LONG, Q. X.; LIU, B. Z.; DENG, H. J.; WU, G. C.; DENG, K.; CHEN, Y. K. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nat Med**, v. 26, n. 6, p.845–848, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>.

LORENZ, C.; DIAS BOCEWICZ, A. C.; CORRÊA, A. M. C.; REIS SANTANA, L. M.; CHIARAVALLOTI-NETO, F.; ALVES GOMES, A. H.; et al. Have measures against COVID-19 helped to reduce dengue cases in Brazil? **Travel Med Infect Dis**, v. 37, p. 101827, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101827>.

LOTFI, M.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Clin Chim Acta**, v. 508, p. 254-266, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>.

LU, X.; JIALI, P.; DEYIN, T. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. **Virus Genes**, v. 42, n. 1, p. 37–45, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11262-010-0544-x>.

MALTA, M.; VETTORE, M. V.; DA SILVA, C. M. F. P.; SILVA, A. B.; STRATHDEE, S. A. Political neglect of COVID-19 and the public health consequences in Brazil: the high costs of science denial. **E Clinical Medicine**, v. 35 p.100878, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100878>.

MARIAN, A. J. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. **Cardiovascular Pathology**. V. 50, p. 107278, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107278>.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S.; HE, Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**, v.77, p. 683-690, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

MASOOD, N.; MALIK, S. S.; RAJA, M. N.; MUBARIK, S.; YU, C. Unraveling the Epidemiology, Geographical Distribution, and Genomic Evolution of Potentially Lethal Coronaviruses (SARS, MERS, and SARS CoV-2). **Front Cell Infect Microbiol**, v. 27,p.10:499, 2020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00499>.

MASYENI, S.; SANTOSO, M. S. W.; IDYANINGSIH, P. D.; ASMARA, D. W.; NAINU, F.; HARAPAN, H.; SASMONO, R. T. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: experience from Indonesia. **Int J Infect Dis**, v.102, p.152–154,2021.

MARCOLINO, M. S.; ZIEGELMANN, P. K.; SOUZA-SILVA, M.; NASCIMENTO, I.; OLIVEIRA, L. M.; MONTEIRO, L. S.; SALES, T.; RUSCHEL, K. B.; MARTINS, K.; ETGES, A.; MOLINA, I.; POLANCZYK, C. A. Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v.107, p. 300–310, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>.

MAIR, C. M.; LUDWIG, K.; HERRMANN, A.; SIEBEN, C. Receptor binding and pH stability - how influenza A virus hemagglutinin affects host-specific virus infection. **Biochim Biophys Acta**, v. 1838, p.1153–68, 2014. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.10.004.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop**, v.130, p.167–74, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.10.002>.

MATHIEU, E., RITCHIE, H., ORTIZ-OSPINA, E. et al. A global database of COVID-19 vaccinations. **Nat Hum Behav**, v. 5, p. 947–953, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01122-8>.

MEJÍA-PARRA, J. L.; AGUILAR-MARTINEZ, S.; FERNÁNDEZ-MOGOLLÓN, J. L.; LUNA, C.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; DÍAZ-VÉLEZ, C. Characteristics of patients coinfecting with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2 and dengue virus, Lambayeque, Peru, May-August 2020: A retrospective analysis. **Travel Med Infect Dis**, v. 43, p.102132, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102132>.

MELO, CRISTIANE M.L. DE et al. COVID-19 pandemic outbreak: the Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, p.e20200709, 2020. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020200709>.

MIAH, M.; HUSNA, A. Coinfection, coepidemics of COVID-19, and dengue in dengue-endemic countries: a serious health concern. **J Med Virol**, v. 93, p. 161–162, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26269>.

MO, P.; XING, Y.; XIAO, Y.; DENG, L.; ZHAO, Q.; WANG, H.; XIONG, Y. et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. **Clin. Infect. Dis.**, v.ciaa270, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>.

MORTAZ, E. et al. The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1–9, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037>.

MOTA, E.; TEIXEIRA, M. G. Vigilância Epidemiológica e a pandemia da Covid-19 no Brasil: elementos para entender a resposta brasileira e a explosão de casos e mortes. *Saúde em Debate* [online]. 2020, v. 44, n. spe4 [Acesso em 23 setembro 2021], pp. 130-145. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-11042020E408>>.

MU, J. et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. **China Life Sci**. V.63, n.9, p. 1–4, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1692-1>.

NAQVI, A. A. T. et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resourcecentre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. **BBA-Molecular Basis of Disease**, p. 1–17,2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>.

NATH, H.; MALLICK, A.; ROY, S.; SUKLA, S.; BASU, K.; DE, A. et al. Dengue antibodies can cross-react with SARS-CoV-2 and vice versa-Antibody detection kits canDengue co-exist. **MedRxiv**:2020.07.03.20145797, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145797>.

NATH, H.; MALLICK, A.; ROY, S.; SUKLA, S.; BASU, K.; De A.; BISWAS, S. Archived dengue serum samples produced false-positive results in SARS-CoV-2 lateral flow- based rapid antibody tests. **J Med Microbiol**, v. 70, p.001369, 2021. doi:10.1099/jmm.0.001369.

NELSON MI, SOUZA CK, TROVÃO NS, DIAZ A, MENA I, ROVIRA A, VINCENT AL, TORREMORELL M, MARTHALER D, CULHANE MR. Human-Origin Influenza A(H3N2) Reassortant Viruses in Swine, Southeast Mexico. **Emerg Infect Dis**, v, 25, p.691-700, 2019.

NI, L. et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. **Immunity**, v. 52, n. 6, p. 971- 977.e3, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>.

NICOLELIS, M.A.L., RAIMUNDO, R.L.G., PEIXOTO, P.S., ANDREAZZI, C.S., 2020. How Super- Spreader Cities, Highways, Hospital Bed Availability, and Dengue Fever Influenced the Covid-19 Epidemic in Brazil. **MedRxiv**, p.1–50, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.19.20197749>.

NIU, P. et al. Ultrapotent human neutralizing antibody repertoires against Middle East respiratory syndrome coronavirus from a recovered patient. **Journal of Infectious Diseases**, v.218, n. 8, p. 1249–1260, 2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy311>.

OLIVEIRA, E. C.; PONTES, E. R.; CUNHA, R. V.; FRÓES, I. B.; NASCIMENTO, D.D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue [Hematological abnormalities inpatients with dengue]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.42, p.682-5, 2009. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822009000600014>.

ORLEY, J., KUYKEN, W. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Springer Berlin Heidelberg, p. 41– 57, 1994.

OSÓRIO, N. S., CORREIA-NEVES, M. Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. **Lancet Infect Dis**, v. 20, p.30435-7, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30435-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30435-7).

ÖZDIN, S.; BAYRAK-ÖZDIN, Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: the importance of gender. **Int JSoc Psychiatry**, v. 66, p. 504-11, 2020. <https://doi.org/10.1177/0020764020927051>

PAN, A.; LIU, L.; WANG, C.; et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, p. 1915–1923, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6130>.

PANG, T.; CARDOSA, M. J.; GUZMAN, M. G. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome [DHF/ DSS]. **Immunol Cell Biol**, v. 85, p. 43-5, 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100008>.

PARASKEVIS, D.; KOSTAKI, E. G.; MAGIORKINIS, G. Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019- nCoV) rejects

the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. **Infect Genet Evol**, v. 79, p.104212, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.

PASSOS, L.; PRAZERES, F.; TEIXEIRA, A.; MARTINS, C. Impact on Mental Health Due to COVID-19 Pandemic: Cross-Sectional Study in Portugal and Brazil. **Int J Environ Res Public Health**, v.17, p. 6794, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186794>.

PATTERSON, K.D.; PYLE, G.F. The diffusion of influenza in sub-Saharan Africa during the 1918-19 pandemic. **Social Science and Medicine**, v. 17, 1299-1307, 1983.

PENG, Y. et al. Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design. **The EMBO Journal**, v. 39, n. 20, p. 1–12, 2020. <https://doi.org/10.15252/embj.2020105938>.

PETHERICK A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. **Lancet**, v. 395, p.1101–1102, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1).

PHADKE, R.; MOHAN, A.; ÇAVDAROĞLU, S.; DAPKE, K.; COSTA, A. C. D. S.; RIAZ, M. M. A.; HASHIM, H. T.; ESSAR, M. Y.; AHMAD S. Dengue amidst COVID-19 in India: The mystery of plummeting cases. **J Med Virol**, v. 93, p. 4120-4121, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26987>.

PINTO, D.; PARK, Y. J.; BELTRAMELLO, M.; WALLS, A. C.; TORTORICI, M. A.; BIANCHI, S. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. **Nature**, v. 583, n. 7815, p. 290–295, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>.

POTTER, C.W. A history of influenza. **Journal of Applied Microbiology**, v. 91, p.572-579, 2001. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01492.x>.

PRATESI, C.; HÄUSER, W.; UENISHI, R.; SELLESKI, N.; NAKANO, E.; GANDOLFI, L.; PRATESI, R.; ZANDONADI, R. Quality of life of celiac patients in Brazil: Questionnaire translation, cultural adaptation and validation. **Nutrients**, v. 25, p. 1167, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10091167>.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic, **Asian Pac. J. Allergy Immunol**, v. 38, n.1, p. 1–9, 2020. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>.

QIAN, G. Q.; YANG, N. B.; DING, F.; MA, A. H. Y.; WANG, Z. Y.; SHEN, Y.F.; C.W. et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, A retrospective, multi-centre case series. **QJM**, v. 113, n. 7, p. 474– 481, 2020a. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>.

QIAN, L.; YU, J.; SHI, H. Severe acute respiratory disease in a Huanan seafood marketworker: images of an early casualty. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v.2, n.1, 2020b. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200033>.

QIN, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clin. Infect. Dis. Publ. Infect. Dis. Soc. Am**, v. 71, p. 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>, 2020.

RADISIC, M. V.; PIRO, M. A.; MORI, I.; ROTRYNG, F.; SANTAMARINA, J. F. SARS-CoV-

2 and dengue virus Co-infection. A case report. **Infez Med**, v. 28, p. 416–9, 2020.

RAVIKUMAR, N.; RANDHAWA, M. S.; NALLASAMY, K.; ANGURANA, S. K.; KUMAR, M.; MOHI, G. K.; RATHO, R. K.; JAYASHREE, M. Impact of Recent SARS-CoV-2 Infection on the Course and Severity of Dengue in Children: A Prospective Observational Study from North India. **Am J Trop Med Hyg**, v.105, p.751-755, 2021. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0586>.

RIDWAN, R. COVID-19 and dengue: a deadly duo. **Trop Dr**, v. 50, p.270–2, 2020. <https://doi.org/10.1177/0049475520936874>.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; GALLEGOS, V.; ESCALERA-ANTEZANA, J. P.; MÉNDEZ, C. A.; ZAMBRANO, L. I.; FRANCO-PAREDES, C.; SUÁREZ, J. A.; RODRIGUEZ-ENCISO, H. D.; BALBIN-RAMON, G. J.; SAVIO-LARRIERA, E.; RISQUEZ, A.; CIMERMAN, S. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Med Infect Dis**, v. 35, p.101613, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101613>.

ROGERS, T. F.; ZHAO, F.; HUANG, D.; BEUTLER, N.; BURNS, A.; HE, W. T., et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. **Science**, v. 369, n. 6506, p.956–963, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>.

ROTHSTEIN, M. A.; ALCALDE, M. G.; ELSTER, N. R.; MAJUMDER, M. A.; PALMER, L. I.; STONE, T. H. et al. Quarantine and isolation: Lessons learned from SARS. n.November 2003.

RUAN, R.; YANG, K.; WANG, W.; JIANG, L.; SONG, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive Care Med**, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.

RYFF, C. D.; HEIDRICH, S. M. Experience and well-being: Explorations on domains of life and how they matter. **Int. J. Behav. Dev**, v. 20, 193–206, 1997.

SAAVEDRA-VELASCO, M.; CHIARA-CHILET, C.; PICHARDO-RODRIGUEZ, R.; GRANDEZ-URBINA, A.; INGA-BERROSPI, F. Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en zonas endémicas. [Coinfection between dengue and covid-19: need for approach in endemic zones.] **Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Córdoba**, v. 77, p. 52–54, 2020.

SABINO, E. C.; BUSS, L. F.; CARVALHO, M. P. S.; PRETE, C. A et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. **Lancet**, v. 397, p. 452–5, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5).

SADDIQUE, A.; RANA, M. S.; ALAM, M. M.; IKRAM, A.; USMAN, M.; SALMAN, M. et al. Emergence of co-infection of COVID-19 and dengue: a serious public health threat. **J Infect**, v. 81, p.e16–8, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.009>.

SAHU, K. K.; SIDDIQUI, A. D.; REZAEI, N.; and CERNY, J. (2020). Challenges for management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic. **J. Med. Virol.**, <https://doi.org/10.1002/jmv.26251>.

SALVO, C. P.; DI LELLA, N.; SOLVEYRA LOPEZ, F.; HUGO, J.; GIGENA ZITO, J.; VILELA, A. [Dengue and SARS-CoV-2 coinfection in an HIV positive patient]. **Medicina(B Aires)**, v. 80, p. 94–6, 2020.

SAWICKI, S. G., SAWICKI, D. L., SIDDELL, S. G. A contemporary view of coronavirus

transcription. **J Virol.** V. 81, p. 20–29, 2007. <https://doi.org/10.1128/JVI.01358-06>.

SCHAFER JR, KAWAOKA Y, BEAN WJ, SUSS J, SENNE D, WEBSTER RG. Origin of the pandemic 1957 H2 influenza A virus and the persistence of its possible progenitors in the avian reservoir. **Virology**, v.194, p.781–788, 1993. <https://doi.org/10.1006/viro.1993.1319>.

SCHMITT, A. A.; JR BRENNER, A. M.; PRIMO DE CARVALHO ALVES, L.; CLAUDINO, F.; FLECK, M.; & ROCHA, N. S. Potential predictors of depressive symptoms during the initial stage of the COVID-19 outbreak among Brazilian adults. **Journal of affective disorders**, v, 282, p.1090–1095, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.203>.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S.; RYO, A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 323, p. 2249–2251, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.

SHE, J.; JIANG, J.; YE, L.; HU, L.; BAI, C.; SONG, Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies, **Clin. Transl. Med.**,v. 9, p. 1-7, 2020. <https://doi.org/10.1186/s40169-020-00271-z>.

SHEN, C.; WANG, Z.; ZHAO, F. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. **JAMA**, v. 323, p.1582–1589, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.

SHIGEMURA, J.; URSANO, R. J.; MORGANSTEIN, J. C.; KUROSAWA, M.; BENEDEK, D.M. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019 – nCoV): mental health consequences and target populations. **Psychiatry Clin. Neurosci.** v. 74, p. 281-282, 2020. <https://doi.org/10.1111/pcn.12988>.

SCHULTE, H. L.; BRITO-SOUSA, J. D.; LACERDA, M. V. G.; NAVES, L. A.; DE GOIS, E. T.; FERNANDES, M. S.; LIMA, V. P.; RASSI, CHRE.; DE SIRACUSA, C. C.; SASAKI, L. M. P.; CERQUEIRA, S. R. P. S.; DE ALBUQUERQUE, C. P.; REIS, A. P. M. G.; GOMES, C. M.; KURIZKY, P. S.; DA MOTA, L. M. H.; ESPINDOLA, L. S. SARS-CoV- 2/DENV co-infection: a series of cases from the Federal District, Midwestern Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 31, p. 727, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06456-2>.

SCHOLTISSEK C, ROHDE W, VON HOYNINGEN V, ROTT R. 1978. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. **Virology**, v. 87, p.13–20, 1978. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(78\)90153-8](https://doi.org/10.1016/0042-6822(78)90153-8).

SIDDIQI, H. K.; & MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. **The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation**, v. 39, p. 405–407, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

SIMÕES E SILVA, A.C.; OLIVEIRA, E.A.; MARTELLI, H. Coronavirus Disease pandemic is a real challenge for Brazil. **Front. Public Health**, v. 8, p. 268, 2020. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00268>.

SILVA, A. G.; MIRANDA, D. M.; DIAZ, A. P.; TELES, A. L. S.; MALLOY-DINIZ, L. F.; PALHA, A. P. Mental health: why it still matters in the midst of a pandemic. **Braz J Psychiatry**, v. 42, p. 229-231, 2020. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0009>.

SIMONSEN, L.; SPREEUWENBERG, P.; LUSTIG, R. et al. Global mortality estimates for the 2009 influenza pandemic from the Glamor project: a modeling study. **PLoS Med**, v. 10, n. 11, p. e1001558, 2013. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pmed.1001558](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001558).

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), **Indian J. Pediatr**, v. 87, n. 4, p. 281–286, 2020. [https://doi.org/ 10.1007/s12098-020-03263-6](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6).

SMITH, D. J. et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. **Science**, v. 305, n. 5682, p. 371–376, 2004. [https://doi.org/ 10.1126/science.1097211](https://doi.org/10.1126/science.1097211).

SOLEIMANPOUR, S.; YAGHOUBI A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? **Expert Rev Vaccines**, v. 20, p. 23-44, 2021. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1875824>.

SONG, Z. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**. V. 11, n. 1, 2019. [https://doi.org/ 10.3390/v11010059](https://doi.org/10.3390/v11010059).

SOUZA, F. S. H.; HOJO-SOUZA, N. S.; DA SILVA, C. M.; GUIDONI, D. L. Second wave of COVID-19 in Brazil: younger at higher risk. **Eur J Epidemiol**, v. 36, p. 441–3, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00750-8>.

STOKES, E. K.; ZAMBRANO, L. D.; ANDERSON, K. N. et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 69, p.759–765, 2020. [https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2external icon](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2external%20icon).

SUN, S.; CAI, X.; WANG, H.; HE, G.; LIN.; Y., LU, B.; CHEN, C.; PAN, Y.; HU, X. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clin.Chim. Acta**, v. 507, 174–180, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>.

SURJIT, M. et al. The SARS coronavirus nucleocapsid protein induces actin reorganization and apoptosis in COS-1 cells in the absence of growth factors. **Biochemical Journal**, v. 383, n. 1, p. 13–18, 2004. [https://doi.org/ 10.1042/BJ20040984](https://doi.org/10.1042/BJ20040984).

TANG, Y. W.; SCHMITZ, J. E.; PERSING, D. H.; STRATTON, C. W. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. **J Clin Microbiol**, v. 58, n. 6, p. e00512–e00520, 2020. [https://doi.org/ 10.1128/JCM.00512-20](https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20).

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. D. C. N.; PAIXÃO, E. S. D.; CARMO, E. H.; BARRETO, F. R.; PENNA, G. O. The achievements of the SUS in tackling the communicable diseases. **Cien Saúde Colet**, v. 23, p.1819–28, 2018. [https://doi.org/ 10.1590/1413-81232018236.08402018](https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.08402018).

TELLES, E. Racial Discrimination and Miscegenation: The Experience in Brazil. Disponível em: <https://www.un.org/en/chronicle/article/racial-discrimination-and-miscegenation-experience-brazil> (acesso em 23 de setembro de 2020).

TERPOS, E.; NTANASIS-STATHOPOULOS, I.; ELALAMY, I.; KASTRITIS, E.; SERGENTANIS, T. N.; POLITOU, M.; PSALTOPOULOU, T.; GEROTZIAFAS, G.; DIMOPOULOS, M. A. Hematological findings and complications of COVID-19. **Am J Hematol**, v. 95, p. 834-847, 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.

TE VELTHUIS, A. J., e FODOR, E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. *Nature reviews. Microbiology*, v.14, p. 479–493, 2016. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.87>

THANH, LE. T.; ANDREADAKIS, Z.; KUMAR, A. et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*, v. 19, n. 5, p. 305–306. 2020. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>.

THOR, S. W.; HILT, D. A.; KISSINGER, J. C.; PATERSON, A. H.; JACKWOOD, M. W. Recombination in avian gamma-coronavirus infectious bronchitis virus. *Viruses*, v. 3, n. 9, p. 1777–1799, 2011. <https://doi.org/10.3390/v3091777>.

TRAGGIAI, E. et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat. Med*, v. 10, n. 8, p. 871–875, 2004. <https://doi.org/10.1038/nm1080>.

TO, K. K.; TSANG, O. T.; LEUNG, W. S.; TAM, A. R.; WU, T. C.; LUNG, D. C. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, v. 20, n. 5, p. 565–574, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).

TOGNOTTI, E. Scientific triumphalism and learning from facts: Bacteriology and the “Spanish flu” challenge of 1918. *Social History of Medicine*, v. 16, n. 1, p. 97–110, 2003. <http://dx.doi.org/10.1093/shm/16.1.97>.

TOGNOTTI, E. Lessons from the History of Quarantine, from Plague to Influenza A. *Emerging Infectious Diseases*, v.19, p. 254–259, 2013. doi:10.3201/eid1902.120312.

TOLEDO, S. L. O.; NOGUEIRA, L. S.; CARVALHO, M. G.; RIOS, D. R. A. R.; PINHEIRO, M. B. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clínica Chimica Acta*, v. 510, p. 170–176, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.016>.

TORTORICI, M.A, WALLS, A.C., LANG, Y., WANG, C., LI, Z., KOERHUIS, D. et al. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nature Structural and Molecular Biology*, v. 26, n. 6, p. 481–489, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0233-y>.

VAN DOREMALEN, N.; BUSHMAKER, T.; MORRIS, D.; HOLBROOK, M.; GAMBLE, A.; WILLIAMSON, B.; LLOYD-SMITH, J. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, 1564–1567, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.

VANDERWEELE, T. On the promotion of human flourishing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 114, p. 8148–8156, 2017. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702996114>.

VASHIST, S. K. *In Vitro* Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics (Basel)*, v. 10, n. 4, 2020. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>.

VENTURA, D. F. L.; GIULIO, G. M.; RACHED, D. H. Lessons from the Covid-19 pandemic:

sustainability is an indispensable condition of global health security. **Ambiente & Sociedade**, v. 23, p. e0108, 2020. <https://doi.org/10.1590/1809-4422asoc20200108vu2020L3ID>.

VERDUYN, M.; ALLOU, N.; GAZAILLE, V.; ANDRE, M; DESROCHE, T.; JAFFAR MC, et al. Co- infection of dengue and COVID-19: a case report. **PLoS Neglected Trop Dis**, v.14, p. e0008476, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008476>.

VILLAMIL-GÓMEZ, W.E.; ROJAS-TORRES, I.; PEREA-VÁSQUEZ, L. E.; COLLAZOS-TORRES, L. A.; MURILLO-MORENO, M. A.; MORALES-RUDAS, J. D.; PAGANI N, RODRIGUEZ-MORALES AJ, PANIZ-MONDOLFI AE. SARS-CoV-2 and Dengue virus co-infection: A case from North Caribbean Colombia. **Travel Med Infect Dis**, v. 43, p.102096, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102096>.

VITORINO, L. M.; YOSHINARI JÚNIOR, G. H.; GONZAGA, G.; DIAS, I. F.; PEREIRA, J. P. L.; RIBEIRO, I. M. G.; FRANÇA, A. B.; AL-ZABEN, F.; KOENIG, H. G.; TRZESNIAK, C. Factors associated with mental health and quality of life during the COVID-19 pandemic in Brazil. **BJPsych Open**, v. 4, p. e103, 2021. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.62>.

WALLS, A. C., XIONG, X., PARK, Y.J., TORTORICI, M.A., SNIJDER, J., QUISPE, J. et al. Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion. **Cell**, v. 176, n. 5, p. 1026- 1039.e15, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.028>.

WANG, N.; SHI, X.; JIANG, L.; ZHANG, S.; WANG, D.; TONG, P. et al. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. **Cell Res**, v. 23, p. 986–93, 2013. doi: 10.1038/cr.2013.92.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG J. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan,China. **JAMA**, v.323, n. 11, p. 1–9, 2020a. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WANG, W. Y.; XU, R.; GAO, R.; LU, K.; HAN, G.; WU, W. TAN. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens, **JAMA**, v. 323, n. 18, p.1843-1844, 2020b. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.

WANG, F.; NIE, J.; WANG, H.; ZHAO, Q.; XIONG, Y.; DENG, L.; SONG, S.; MA, Z.; MO, P.; ZHANG, Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. **J. Infect. Dis.** V. XX, p. 1–8, 2020c. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–InfectedPneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, 1061, 2020d.<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WANG, C.; PAN, R.; WAN, X.; TAN, Y.; XU, L.; HO, C.S.; HO, R.C. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, p. 1729, 2020e. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.

WEITZER, J.; PAPANTONIOU, K.; SEIDEL, S. *et al.* Working from home, quality of life, and

perceived productivity during the first 50-day COVID-19 mitigation measures in Austria: a cross-sectional study. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 20, p.1-15, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01692-0>.

WHO. World Health Organization. Summary table of SARS cases by country, November 1, 2002- August 7, 2003. Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/country/country2003_08_15.pdf. Acesso em 9 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em 9 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) Acesso em 9 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1. 2020a. Acesso em 10 de novembro de 2020.

WHO. World Health Organization. List of blueprint priority diseases. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>. Acesso em 8 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Public healthsurveillance for COVID-19: interim guidance, 11 de setembro de 2020. 2020c. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>. Acesso em 8 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-207; WHO: Geneva, Switzerland, 2020d. Acesso em 8 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. Health Emergency Dashboard. 2021a. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em 8 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. “WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China part”. 2021b. Disponível em: www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part. Acesso em 8 de outubro de 2021b.

WHO. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2021c. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 8 de outubro de 2021.

WILDER-SMITH, A.; FREEDMAN, D. O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. **J Travel Med**, v. 13, p. taaa020, 2020. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>.

WOLOSHIN, S.; PATEL, N.; KESSELHEIM, A. S. False negative tests for SARS- CoV-2 infection challenges and implications. **N Engl J Med**, v. 383, p. e38, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2015897>.

WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v.

579, n. 7798, p. 265–269, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.

XIANG, F. et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 8, p. 1930–1934, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>.

XIAO, C. A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19)- related psychological and mental problems: structured letter therapy. *Psychiatry Investig*, v. 17, p. 175–176, 2020. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0047>.

XIE, C.; ZHAO, H.; LI, K. et al. The evidence of indirect transmission of SARS-CoV-2 reported in Guangzhou, China. **BMC Public Health**, v. 20, p. 1202, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09296-y>.

YAN, G.; LEE, CK.; LAM, L. T. M.; YAN, B.; CHUA, Y. X.; LIM, A. Y. N. et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. **Lancet Infect Dis**, v. 20, p. 536, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30158-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30158-4).

YAN, G.; PANG, L.; COOK, A. R. et al. Distinguishing Zika and dengue viruses through simple clinical assessment, Singapore. **Emerg Infect Dis**, v. 24, p. 1565–68, 2018. <https://doi.org/10.3201/eid2408.171883>.

YANG, D.; LEIBOWITZ, J. L. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. **Virus Res**. V. 206, p. 120–133, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2015.02.025>.

YAZDANPANA, F.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? **Life Sciences**, v. 256, n. June, p. 117900, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>.
YIN, Y.; WUNDERINK, R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. **Respirology**, v. 23, n. 2, p. 130–137, 2018. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>.

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, 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.

ZAMBON, M. C. Epidemiology and pathogenesis of influenza. **Antimicrob. Chemother**, v. 44, p. 3–9, 1999. https://doi.org/10.1093/jac/44.suppl_2.3.

ZHANG, D.-H.; WU, K.-L.; ZHANG, X.; DENG, S. Q.; PENG, B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. **J. Integr. Med**, v. 18, p. 152–158, 2020a <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.02.005>.

ZHANG N.; WANG L.; DENG X.; LIANG R.; SU M.; HE C.; HU L.; SU Y.; REN J.; YU F.; L. DU, JIANG S. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. **J. Med. Virol**, v. 92, n. 4, 408–417, 2020b. <https://doi.org/10.1002/jmv.25674>.

ZHANG, Y.; MA, Z.F. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and quality of life among local residents in Liaoning Province, China: A cross-sectional study. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, p. 2381, 2020c. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072381>.

ZHANG, J. J.; DONG, X.; CAO, Y. Y.; YUAN, Y. D.; YANG, Y. B.; YAN, Y. Q.; AKDIS, C. A.;

- GAO, Y. D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v.75, p. 1730-1741, 2020d. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- ZANDIFAR, A.; BADRFAM, R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. **Asian J. Psychiatr**, v. 51, p. 101990, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101990>.
- ZEISER, F. A.; DONIDA, B.; DA COSTA, C. A.; RAMOS, G. O.; SCHERER, J. N.; BARCELLOS, N. T.; ALEGRETTI, A. P.; IKEDA, M. L. R.; MÜLLER, A. P. W. C.; BOHN, H. C.; SANTOS, I.; BONI, L.; ANTUNES, R. S.; RIGHI, R. D. R.; RIGO, S. J. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **Lancet Reg Health Am**, v. 6, p.100107, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>.
- ZHAO, Z. et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. **Journal of Medical Microbiology**, v.52, n. 8, p. 715–720, 2003. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05320-0>.
- ZHAO, L. et al. Antagonism of the interferon-induced OAS-RNase L pathway by murine coronavirus ns2 protein is required for virus replication and liver pathology. **Cell Host and Microbe**, v. 11, n. 6, p. 607–616, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.04.011>.
- ZHDANOV, V. M. The 1957 influenza pandemic in the USSR. **Bull World Health Organ**, v. 20, p. 489–94, 1959.
- ZHOU, L.; LIU, K.; LIU, H. G. Cause analysis and treatment strategies of recurrence with novel coronavirus pneumonia (covid-19) patients after discharge from hospital. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin. J. Tuberc. Respir. Dis*, v.43, p.E028, 2020a. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200229-00219>.
- ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v.395, p.1054–1062, 2020b. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- ZHOU, P., YANG, X.L., WANG, X.G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., SI, H.R. Y. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, 270–273, 2020c. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- ZIMMERMANN, K. F.; KARABULUT, G.; BILGIN, M. H.; DOKER, A. C. Intercountry distancing, globalization and the coronavirus pandemic. **The World Economy**, v. 43, p. 1484–1498, 2020. <https://doi.org/10.1111/twec.12969>.
- ZUNIGA, S. et al. Coronavirus Nucleocapsid Protein Facilitates Template Switching and Is Required for Efficient Transcription. **Journal of Virology**. V. 84, n. 4, p. 2169–2175, 2010. <https://doi.org/10.1128/JVI.02011-09>.

Apêndice: Questionário Survey Monkey

1. Esta pesquisa tem como objetivo conhecer como a pandemia causada pelo novo coronavírus e as medidas de isolamento social afetaram a qualidade de vida dos brasileiros. Sua participação é muito importante! Todas as informações coletadas nesta pesquisa serão acessadas somente pela equipe de pesquisadores e os dados serão utilizados apenas para este estudo. Todas as informações serão anônimas e confidenciais, e seu nome não aparecerá e nem será divulgado e asseguramos que será mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que possam identificá-lo(a). Os resultados dessa pesquisa trarão informações científicas importantes para auxiliar na formulação de ações de saúde pública em benefício da população brasileira.

Você concorda em participar desta pesquisa?

Sim

Não

2. Qual o seu sexo biológico?

Feminino

Masculino

3. Qual a sua idade (anos)? (ACIMA DE 18 anos)

4. Com qual etnia você se identifica?

Branca

Parda

Negra

Indígena

Amarela

Prefiro não responder

5. Qual o seu estado civil?

Solteiro(a)

Casado(a) / união estável

Divorciado (a)

Viúvo(a)

6. Quantos filhos moram e dependem de você?

7. Em que estado você mora?

8. Sua casa está localizada em:

Zona rural

Zona urbana

Comunidade indígena

Comunidade quilombola

9. Qual o seu nível educacional?

Não estudou

Da 1a a 4a série do ensino fundamental (antigo primário)

Da 5a a 8a série do ensino fundamental (antigo ginásio)

Ensino médio (2º grau) incompleto

Ensino médio (2º grau) completo

Ensino superior incompleto

Ensino superior completo

Ensino superior completo

Pós-Graduação-Especialização
Pós-Graduação-Mestrado
Pós-Graduação-Doutorado

10. Qual a sua ocupação?

Estudante ou estagiário
Empregado em empresa privada ou de economia mista
Funcionário público estável (federal, estatal, municipal)
Pequeno empresário
Grande empresário
Executivo
Desempregado (a)

11. Você trabalha em alguma das profissões indicadas abaixo?

Médico
Enfermeiro
Biomédico
Farmacêutico
Nutricionista
Psicólogo
Técnico de enfermagem
Técnico de laboratório
Policia
Bombeiro
Outros

12. Qual o seu rendimento médio mensal?

Sem rendimento
Menos de 1 salário mínimo
Até 1 salário mínimo
De 1 a 2 salários mínimos
De 2 a 3 salários mínimos
De 3 a 5 salários mínimos
Mais de 3 a 5 salários mínimos
Mais de 5 a 10 salários mínimos
Mais de 10 a 20 salários mínimos
Mais de 20 salários mínimos

13. Você realizou algum teste (rápido ou PCR) que deu positivo para o novo coronavírus?

Sim
Não

14. Alguma pessoa da sua família foi infectada com COVID-19?

Sim – mora com comigo
Sim - mas não mora comigo
Não

15. Você e sua família estão aderindo ao isolamento social?

Sim, todos ficam somente em casa e as compras são efetuadas online
Sim, somente saímos para compras essenciais como farmácias e supermercados
Sim, somente saímos para compras essenciais em farmácias e supermercados, mas alguns membros saem para trabalhar
Sim, somente saímos para compras essenciais, trabalhar e visitar alguns familiares
Não, estamos fazendo isolamento social

BEM-ESTAR PSICOLÓGICO

16. Você está satisfeito(a) com a sua aparência física neste período de isolamento?

Nada

Muito pouco

Mais ou menos

Muito

Completamente

17. Em consequência da crise provocada pelo coronavírus você tem tido sentimentos negativos tais como ansiedade, depressão, desespero?

Sempre

Muito frequentemente

Frequentemente

Algumas vezes

Nunca

18. Como você avaliaria sua qualidade de vida neste período de isolamento (incluindo sono, atividade sexual, etc)?

Muito ruim

Ruim

Nem boa nem ruim

Boa

Muito boa

19. Com que frequência durante as últimas duas semanas você se preocupou ou teve medo de ter contraído COVID-19?

Sempre

Muito frequentemente

Frequentemente

Algumas vezes

Nunca

20. O quanto você está preocupado com a atual situação e a possível futura evolução da pandemia pelo COVID-19?

Extremamente preocupado

Muito preocupado

Moderadamente preocupado

Não muito preocupado

Nada preocupado

BEM-ESTAR SOCIAL

21. O quanto você tem aproveitado a vida durante o período de isolamento?

Nada

Muito pouco

Mais ou menos

Muito

Completamente

22. Tenho oportunidades de atividade de lazer durante o período de isolamento.

Discordo plenamente

Discordo parcialmente

Não concordo nem discordo
Concordo parcialmente
Concordo plenamente

23. Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas) durante o período de isolamento?

Muito insatisfeito
Insatisfeito
Nem satisfeito / nem insatisfeito
Satisfeito
Muito satisfeito

24. Você está preocupado com a possibilidade de um ou mais membros de sua família ser internado e você perder contato com ele(s) devido ao isolamento?

Extremamente preocupado
Muito preocupado
Moderadamente preocupado
Não muito preocupado
Nada preocupado

25. Quão saudável está o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos) neste período de isolamento?

Nada
Muito pouco
Mais ou menos
Bastante
Extremamente

BEM-ESTAR FÍSICO

26. Você está preocupado com a possibilidade de, em caso de necessidade, não obter cuidados médicos/hospitalares adequados para seu tratamento?

Extremamente preocupado
Muito preocupado
Moderadamente preocupado
Não muito preocupado
Nada preocupado

27. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde neste período de isolamento?

Muito insatisfeito
Insatisfeito
Nem satisfeito / nem insatisfeito
Satisfeito
Muito satisfeito

28. Com qual frequência você precisou ou precisa de tratamento com profissionais de saúde durante o período de isolamento?

Sempre
Muito frequentemente
Ocasionalmente
Algumas vezes
Nunca

29. Tenho ânimo/disposição suficiente para o dia-a-dia durante este período de isolamento.

Nada

Muito pouco

Mais ou menos

Bastante

Extremamente

30. O meu consumo de álcool e ou drogas aumentou durante o período de isolamento.

Discordo plenamente

Discordo parcialmente

Não concordo nem discordo

Concordo parcialmente

Concordo plenamente

BEM-ESTAR ECONÔMICO

31. Eu ou alguém na minha família, perdeu o emprego em decorrência da crise provocada pela pandemia.

Discordo plenamente

Discordo parcialmente

Não concordo nem discordo

Concordo parcialmente

Concordo plenamente

32. Tenho dinheiro suficiente para atender todas as minhas necessidades básicas e da minha família durante este período de crise.

Discordo plenamente

Discordo parcialmente

Não concordo nem discordo

Concordo parcialmente

Concordo plenamente

33. Estou preocupado(a) com a minha situação financeira.

Extremamente preocupado

Muito preocupado

Moderadamente preocupado

Não muito preocupado

Nada preocupado

34. Tenho tudo o que preciso e não me preocupo com meu futuro financeiro ou da minha família.

Discordo plenamente

Discordo parcialmente

Não concordo nem discordo

Concordo parcialmente

Concordo plenamente

35. Apesar da pandemia, eu poderia lidar com uma grande despesa inesperada neste momento.

Discordo plenamente

Discordo parcialmente

Não concordo nem discordo

Concordo parcialmente

Concordo plenamente

Anexo: Comitê de ética

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA REPERCUSSÃO DA PANDEMIA POR COVID-19 SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Pesquisador: Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30555220.3.0000.0008

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.032.225

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1532802.pdf, de 06/05/2020).

INTRODUÇÃO

A doença provocada pelo coronavírus 2, oficialmente nomeada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [1] de COVID-19 (coronavirus disease 2), foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, em 31 de dezembro de 2019 [2]. O agente casual desta nova afecção foi identificado como sendo um novo coronavírus que veio a ser designado pelo acrônimo SARS-CoV-2 que representa a denominação da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2. O COVID-2 é um vírus com alta transmissibilidade e infecciosidade, com uma mortalidade média de cerca de 2,5% que pode variar entre 1-9% [3]. A OMS declarou em 30 de janeiro de 2020 o surto como sendo uma emergência sanitária global e mais de 100.000 casos foram confirmados em 93 países até 7 de março de 2020. Nesse estágio inicial do surto, o COVID-19 já havia excedido em muito o número de casos e mortes por outras doenças respiratórias do Oriente Médio Síndrome-Coronavírus (MERS-CoV) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Em 27 de março de 2020, dados publicados também mostraram que, desde 12 de dezembro de 2019, quando o primeiro caso foi

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.032.225

relatado, 509164 casos foram confirmados como infectados por COVID-19 e 23335 indivíduos morreram no total [4]. As formas mais comuns de transmissão COVID-19 são de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias (aerossóis) ou, principalmente, através de superfícies ou objetos contaminados. Adicionalmente, o vírus também foi detectado em amostras de fezes, trato gastrointestinal, saliva e urina [5]. A partir do relatório de investigação epidemiológica da Comissão Nacional de Saúde da China, os idosos são mais suscetíveis à COVID-19, a idade mediana da morte foi de 75 anos e a maioria dos indivíduos que morreram apresentavam comorbidades ou histórico de cirurgia antes da admissão [5]. Zhong et al. [3] descobriram que, com base nas características clínicas de 1.099 pacientes com COVID-19, o período médio de incubação foi de três dias (variação de 0 a 24,0), o tempo médio entre o primeiro sintoma e a morte foi de 14 dias [5], por outro lado, para a SARS, a latência mediana da doença é de 4 dias, a duração média dos primeiros sintomas até a internação hospitalar foi de 3,8 dias e a admissão à morte de 17,4 dias para vítimas e a latência mediana da MERS foi de 7 dias [6]. A qualidade de vida (QV) é um conceito ambíguo e abstrato. A QV envolve uma percepção abrangente de saúde e bem-estar, que é influenciada e impacta em todos os aspectos de nossas vidas (físico, psicológico, relações sociais e ambientais) [6]. Com o intuito de avaliar a percepção de QV questionários tem sido cada vez mais utilizados por profissionais de saúde com o propósito de avaliar os agravos e dificuldades apresentados pelo indivíduo diante de um problema ou de sua vida cotidiana. Dado o momento de reclusão e o medo provocado ao contrair o COVID-19, avaliar a percepção dos efeitos físico, psicológico, relações sociais e ambientais em que os indivíduos se encontram nesta situação torna-se relevante para subsidiar políticas públicas e ações que possam auxiliar na promoção de bem-estar da população minimizando os danos causados na qualidade de vida. Portanto, o presente estudo buscará avaliar o impacto provocado pela atual pandemia causada pelo COVID-19 sobre a qualidade de vida dos indivíduos no Brasil. O questionário dará enfoque a áreas cobrindo a repercussão da pandemia sobre a situação econômica do indivíduo e sua família, sobre seu estado mental e físico e seu possível acesso a recursos assistenciais, sobre o impacto decorrente do distanciamento social e o papel que os meios de comunicação e a internet desempenham na presente situação e, finalmente, sobre suas preocupações futuras quanto às possibilidades que este não seja um evento isolado mas que possa vir a se repetir mais à frente.

HIPÓTESE

A pandemia causada pelo COVID-19 causa grande impacto na qualidade de vida da população brasileira.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 02 de 09

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, descritivo, observacional. O estudo será realizado no Brasil. Os indivíduos serão recrutados por meio de mídia social. O estudo será desenvolvido em três etapas: (I) Adaptar o questionário da OMS previamente validado no Brasil para investigar período antes e durante a pandemia; (II) aplicação do questionário; (III) análise estatística dos dados. Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, descritivo, observacional. O estudo será realizado no Brasil. Os indivíduos serão recrutados por meio de mídia social. O estudo será desenvolvido em três etapas: (I) Adaptar o questionário da OMS previamente validado no Brasil para investigar período antes e durante a pandemia; (II) aplicação do questionário; (III) análise estatística dos dados. Adaptação do questionário para investigar período antes e durante a pandemia O questionário será construído por dois módulos. O primeiro módulo é referente aos dados sociodemográficos. O segundo módulo será composto pelo WHOQOL-BREF, constituído de 27 perguntas avaliadas por meio de escala de Likert cinco pontos, em que, quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida avaliada por meio de cada um dos quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente). A adaptação do segundo módulo ocorrerá por meio da utilização da mesma pergunta para que o indivíduo indique sua resposta (i) no momento em que ele está vivendo agora (pandemia) e também (ii) no momento imediatamente anterior à pandemia. O intuito de avaliação dos dois momentos é comparar como a pandemia afetou a percepção de qualidade de vida dos indivíduos no Brasil. Aplicação do questionário Os participantes serão recrutados por meio do envio de um link da internet para acessar o estudo por e-mail, aplicativos de mensagens e redes sociais. Com a utilização da ferramenta SurveyMonkey®. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostraram que 3 em cada 4 brasileiros têm acesso à Internet, e o número de residências com telefone fixo caiu de 33,6% para 31,5%, enquanto a posse de celular, principal ferramenta utilizada o acesso à internet aumentou de 92,6% para 93,2% (55). Portanto, devido à sua eficiência na coleta de dados, impacto positivo no custo e na possibilidade de atingir um número mais significativo de participantes, o questionário será aplicado virtualmente, utilizando-se dos recursos de internet. Os critérios de inclusão são: (i) ter idade igual ou superior a 18 anos; (ii) assinar o termo de consentimento para participação na pesquisa. Todos os indivíduos serão informados sobre os objetivos da pesquisa e confidencialidade dos dados. Análise estatística A descrição das variáveis categóricas será apresentada na forma de frequências e porcentagens; as variáveis quantitativas serão descritas por meio de média e desvio-padrão. Os intervalos de confiança das porcentagens serão calculados por

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.032.225

aproximação normal. A diferença entre as respostas antes e após a pandemia serão verificadas utilizando-se o coeficiente kappa de Cohen (para variáveis categóricas) e pelo coeficiente de correlação intraclasse – ICC (para variáveis quantitativas).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

O presente estudo tem como principal objetivo avaliar o impacto sobre a qualidade de vida da população brasileira, provocado pela eclosão, rápida propagação e pelas subsequentes medidas restritivas da pandemia causada pelo COVID-19.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Aplicar o questionário da OMS (WHO QoL Bref) já validado e modificado em amostra representativa da população brasileira.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

A pesquisa não apresenta danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano.

BENEFÍCIOS

A pesquisa contribuirá para criar políticas públicas e ações que possam auxiliar na promoção de bem-estar da população minimizando os danos causados na qualidade de vida pela doença provocada por COVID-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo tem como principal objetivo avaliar o impacto sobre a qualidade de vida da população brasileira, provocado pela eclosão, rápida propagação e pelas subsequentes medidas restritivas da pandemia causada pelo COVID-19. Os indivíduos serão recrutados por meio de mídia social. O estudo será desenvolvido em três etapas: (I) Adaptar o questionário da OMS previamente validado no Brasil para investigar período antes e durante a pandemia; (II) aplicação do questionário; (III) análise estatística dos dados. O questionário será construído por dois módulos. O primeiro módulo é referente aos dados sociodemográficos. O segundomódulo será composto pelo WHOQOL-BREF.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Página 04 de 09

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.032.225

constituído de 27 perguntas avaliadas por meio de escala de Likert cinco pontos, em que, quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida avaliada por meio de cada um dos quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao parecer pendente nº 3.964.106 emitido pela Conep em 10/04/2020:

1. A Folha de Rosto é um dos principais documentos a ser apresentado na Plataforma Brasil, portanto, é dever da pesquisadora responsável apresentar todas as informações pertinentes e fidedignas preenchidas no momento da inserção dos dados pessoais, institucionais e financeiro (quando for o caso), e todos os campos devem ser preenchidos. A Folha de Rosto emitida pela pesquisadora não apresenta o devido preenchimento dos campos referentes à "Instituição Proponente". No entanto, conforme projeto detalhado do estudo, arquivo "Projeto.doc" de 31/03/2020, trata-se de estudo do programa de pós-graduação da Universidade de Brasília. Solicitam-se esclarecimentos e, caso necessário, adequações.

RESPOSTA: Folha de Rosto: inserida a informação sobre Instituição Proponente do estudo, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, com a assinatura do Diretor da Faculdade e da Pesquisadora Principal.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto às Informações Básicas do Estudo, arquivo

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1532802.pdf", postado na Plataforma Brasil em 31/03/2020:

2.1. A Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 2º, Inciso XXV, define risco da pesquisa como "a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural do ser humano, em qualquer etapa da pesquisa e dela decorrente". Ao subestimar os riscos envolvidos em um estudo, o pesquisador não transmite as informações necessárias para que o indivíduo tome uma decisão autônoma sobre sua participação na pesquisa. Dessa forma, solicita-se que os RISCOS DA PESQUISA sejam expressos de forma clara nos documentos do estudo, bem como a apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições que possam vir a causar algum dano ao participante de pesquisa.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.032.225

RESPOSTA: Riscos da pesquisa: o texto foi reescrito de forma mais clara nos referidos documentos (incluindo a inserção no TCLE), assim como foram apresentadas as cautelas empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições que possam vir a causar algum dano ao participante de pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. A Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 2º, Inciso III, define benefício da pesquisa como as “contribuições atuais ou potenciais da pesquisa para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, possibilitando a promoção de qualidade digna de vida, a partir do respeito aos direitos civis, sociais, culturais e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado”, sem incluir benefícios à pesquisadora. Dessa forma, solicita-se informar com clareza quais serão os benefícios para o participante da pesquisa.

RESPOSTA: Benefícios da pesquisa: no texto foram inseridos os benefícios para os participantes da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Solicita-se que seja apresentado o cronograma do estudo, padronizado, com o máximo de detalhamento sobre as fases do estudo, organizado da data inicial até a previsão de final do estudo, com o compromisso expresso da pesquisadora de que não iniciará a coleta de dados antes da aprovação final do Sistema CEP/Conep (Norma Operacional CNS nº 001/2013, item 3.4.1.9).

RESPOSTA: Cronograma: a programação foi reapresentada com os detalhes necessários de cada fase do estudo e com o compromisso expresso de que a pesquisa se iniciará apenas após a aprovação do Projeto.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. O Registro do Consentimento Livre e Esclarecido é o meio pelo qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante ou de seu responsável legal, sob a forma escrita, sonora, imagética, ou em outras formas que atendam às características da pesquisa e dos participantes, devendo conter informações em linguagem clara e de fácil entendimento para o suficiente esclarecimento sobre a pesquisa (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 15). Solicita-se apresentar documento para análise. O documento deverá ser elaborado em linguagem clara e acessível, descrevendo a justificativa, os objetivos, os procedimentos, os desconfortos e os riscos possíveis, os benefícios esperados, a forma de acompanhamento e assistência, bem como seus

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 06 de 09

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.032.225

responsáveis, a garantia de sigilo, as formas de ressarcimento de despesas decorrentes da participação na pesquisa, dentre outras informações que sejam relevantes ao participante.

RESPOSTA: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: foi anexado aos arquivos do projeto e apresentado com a estrutura de redação adequada, conforme a resolução que o normatiza.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 510 de 2016, na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1532802.pdf	06/05/2020 15:24:00		Aceito
Outros	TCLE_COVID_com_marcacoes_V3.pdf	06/05/2020 15:00:39	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_V3.pdf	06/05/2020 15:00:05	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	06/05/2020 14:56:17	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoRespCompromissoPesqResponsvel.pdf	06/05/2020 14:11:34	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Respostas_Pendencias.pdf	06/05/2020 13:29:56	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	Projeto_COVID_versao_com_correcoes_marcadas.pdf	06/05/2020 13:19:49	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_COVID_versao_final.pdf	06/05/2020 13:14:35	Isabella Márcia Soares Nogueira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.032.225

Investigador	Projeto_COVID_versao_final.pdf	06/05/2020 13:14:35	Teotonio	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/04/2020 22:29:42	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.pdf	17/04/2020 22:26:11	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CV_Isabella_Teotonio.pdf	17/04/2020 22:23:37	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CV_Luiz_Claudio_Castro.pdf	17/04/2020 03:09:18	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CV_Renata_Zandonadi.pdf	17/04/2020 03:09:09	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CV_Claudia_Pratesi.pdf	17/04/2020 03:08:56	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CV_Riccardo_Pratesi.pdf	17/04/2020 03:08:37	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CV_Mariana_Hecth.pdf	17/04/2020 03:07:50	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria.pdf	17/04/2020 02:54:33	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	Resumo_estruturado.pdf	17/04/2020 02:48:36	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 18 de Maio de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE CO-INFECÇÃO ENTRE DENGUE E COVID-19 EM PLANALTINA-DF

Pesquisador: Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32186420.0.0000.8153

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.099.947

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e com análise de resultados dos principais parâmetros laboratoriais em exames de análise clínica, com o objetivo de avaliar a co-infecção de pacientes por dengue e COVID-19. A população de estudo será composta por crianças, adolescentes e adultos admitidos no Setor de Emergência do Hospital Regional de Planaltina (HRPL) com suspeita de dengue no período de junho a julho de 2020, de ambos os sexos. O número amostral mínimo será de 107 indivíduos, conforme cálculo amostral. Definição de caso suspeito de dengue: paciente com febre com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de *A. aegypti* nos últimos quinze dias. Serão considerados casos verdadeiramente positivos aqueles que tiverem resultado positivo em qualquer um dos seguintes testes: MAC-ELISA e amplificação do material genético viral pela PCR quantitativa (RT-qPCR). Os casos negativos serão os que tiverem resultado negativo nas duas provas descritas acima. Os prontuários/fichas de atendimento dos pacientes serão fontes de informação sobre os dados demográficos, sinais e sintomas e os resultados dos exames clínicos e metabólicos. A coleta das amostras seguirá procedimentos padronizados para a coleta de punção venosa de sangue total com um tubo de coleta de sangue contendo anticoagulante adequado (EDTA) e para coleta de soro, com um tubo de coleta contendo gel separador ativador de coágulo.

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAUDE DO IGESDF & TERREO SITUADO NO SETOR MEDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.099.947

Os testes rápidos (sorologias) para dengue e SARS-CoV-2 e os exames hematológicos (hemograma) e bioquímicos serão realizados no Núcleo de Patologia Clínica do Hospital Regional de Planaltina (NUPAC/HRPL). Os testes sorológicos de confirmação para dengue (MacELISA) e os exames para isolamento dos vírus da dengue e da COVID-19 serão realizados pelo Laboratório Central de Brasília (LACEN-DF). Os exames realizados fazem parte da rotina laboratorial dos casos suspeitos e não implicarão em novos custos à Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Critério de Inclusão: -Crianças, adolescentes e adultos, de ambos os sexos, residentes na região de Planaltina -DF, sem condições clínicas que possam comprometer o sistema imunológico; -Preencher os critérios para caso suspeito de dengue e cujo teste de imunocromatografia (teste rápido) para dengue apresentar resultado reagente para NS1 e/ou IgM; - Pacientes que concordaram em participar voluntariamente da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Assentimento Livre e esclarecido (TALE); Não apresentar contraindicações para a extração de amostras de sangue venoso por punção percutânea. Critério de Exclusão: Serão excluídos da pesquisa os pacientes cujos resultados do teste para COVID-19 forem inconclusivos e aqueles cujos exames para COVID-19 não forem executados e liberados dentro do período de coleta de dados do estudo. As proporções de soropositivos e soronegativos serão descritas em forma de percentuais. O teste do qui-quadrado será empregado para a análise cruzada de variáveis categóricas visando, sobretudo, averiguar possíveis relações de associação entre dengue e COVID-19. Em adição, os resultados qualitativos da qPCR serão confrontados com os resultados dos testes rápidos utilizando o teste de McNemar a fim de averiguar a concordância entre os métodos de diagnóstico para dengue. No caso da COVID-19, essa comparação será realizada apenas para pacientes cuja sintomatologia se iniciou entre 7 e 10 dias, período em que há possibilidade de se isolar o vírus e os anticorpos. Não obstante, a intensidade e ocorrência de sinais e sintomas serão analisados considerando os resultados quantitativos da qPCR em uma regressão logística. Todas as análises estatísticas serão realizadas usando o software estatístico SAS® (v9.3, Cary, North Carolina) em nível de significância de 5%. Hipótese: A coinfeção dengue/COVID-19 pode ser um fator de confusão e atraso diagnóstico, com consequências quanto às medidas de isolamento e acompanhamento dos pacientes com COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a frequência de co-infecção de pacientes com o vírus da dengue e o SARS-CoV-2.

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

Página 02 de 07

INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.099.947

Objetivo Secundário:

- Avaliar a acurácia dos testes rápidos utilizados para o diagnóstico de dengue e COVID-19 quando houver caso de co-infecção;
- Comparar o resultado do teste rápido com a RT-PCR;
- Verificar as alterações nos sintomas, exames clínicos e metabólicos em pacientes com co-infecção Dengue/COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como a metodologia do estudo segue as orientações de investigação diagnóstica para dengue, em relação a coleta de exames, há os potenciais riscos envolvidos nessa etapa (dor no local da punção, desconforto e formação de pequenos hematomas). Quanto ao receio e as consequências dos resultados, aos pacientes que testarem positivo será assegurado o direito a todos os cuidados necessários para seu acompanhamento. Quanto aos riscos envolvidos na possibilidade de perda da confidencialidade do participante e exposição de seus dados pessoais, todos os cuidados serão tomados nas várias etapas do estudo. Apenas os pesquisadores terão acesso a esses dados pessoais.

Benefícios:

Como os indivíduos que participarem do estudo serão investigados quanto à possibilidade de co-infecção dengue/COVID-19 em uma área de alta prevalência para dengue, entre os benefícios os participantes terão a oportunidade de conhecer o seu real status de infecção para que os cuidados específicos sejam tomados. A participação também representará uma contribuição ao conhecimento científico nesta área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto proposto por pesquisadora com formação em biomedicina a ser realizado no HRPL.

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

Continuação do Parecer: 4.099.947

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados:

Folha de rosto;

Termo anuência / coparticipação institucional;

Termo de compromisso e confidencialidade;

Projeto de informações básicas;

Projeto brochura;

Cronograma com etapas de execução do estudo;

Orçamento;

Currículo lattes dos pesquisadores envolvidos;

TCLEs e termo de assentimento.

Recomendações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF) ressalta a necessidade do desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da Resolução nº 466/12 CNS/MS concernente às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto.

XI.1 – A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 – Cabe ao pesquisador:

[...]

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

**INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL & IGESDF**



Continuação do Parecer: 4.099.947

associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
h) justificar fundamentalmente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas, conforme documentos "Termo_assentimento_IGES.pdf, TCLE_responsavel_IGES_ISABELLA.pdf e TCLE_IGES_ISABELLA.pdf", postados na Plataforma Brasil em 29/05/2020.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF), de acordo com as atribuições definidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) na resolução do 466/2012 e na norma operacional 001/2013, em reunião realizada no dia 18/06/2020, deliberou pela "APROVAÇÃO" do presente protocolo de pesquisa. O pesquisador deve seguir o disposto no item recomendações e demais aspectos éticos vigentes, emitindo relatórios parciais semestrais e final sucinto quando da conclusão do projeto, por meio de notificação, via Plataforma Brasil. Além disso, deve seguir o protocolo como apresentado e aprovado. Qualquer alteração que seja feita, inclusive se houver necessidade de interrupção da pesquisa, também deve ser imediatamente comunicada ao CEP/IGESDF, via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1546136.pdf	29/05/2020 11:34:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_IGES.pdf	29/05/2020 11:32:43	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_IGES_ISABELLA.pdf	29/05/2020 11:32:19	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_IGES_ISABELLA.pdf	29/05/2020 11:29:13	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Declaração de	Compromissopesq.pdf	06/05/2020	Isabella Márcia	Aceito

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

**INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL & IGESDF**



Continuação do Parecer: 4.099.947

Pesquisadores	Compromissopesq.pdf	10:36:30	Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria_Dengue_Covid.pdf	06/05/2020 02:41:11	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	06/05/2020 02:34:08	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEL.pdf	06/05/2020 02:33:55	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/05/2020 02:33:40	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	Anuenciainstitucional.pdf	06/05/2020 00:17:26	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	06/05/2020 00:16:24	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Dengue_Covid19.pdf	06/05/2020 00:10:29	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	05/05/2020 23:58:38	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoHRPL.pdf	05/05/2020 13:00:48	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CurriculoCeliojunior.pdf	26/04/2020 19:56:48	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CurriculoRiccardoPratesi.pdf	26/04/2020 19:55:41	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CurriculoLuizClaudiodeCastro.pdf	26/04/2020 19:51:08	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	Curriculo_MarianaHecht.pdf	26/04/2020 19:50:15	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito
Outros	CurriculoIsabellaTeotonio.pdf	26/04/2020 19:47:59	Isabella Márcia Soares Nogueira Teotonio	Aceito

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.099.947

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 19 de Junho de 2020

Assinado por:
Katryne Holanda Silva
(Coordenador(a))

Endereço: CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.297-400
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

Página 07 de 07