



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA REGIÃO TOCANTINA DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS, NATURAIS E TECNOLÓGICAS  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

JOÃO AMADEU LIMA PINTO

**CARGA DE DOENÇA DA COVID-19:**

Medição dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade em decorrência da  
Covid-19 no estado do Maranhão entre 2020 e 2022

Imperatriz – MA

2022

**JOÃO AMADEU LIMA PINTO**

**CARGA DE DOENÇA DA COVID-19:**

Medição dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade em decorrência da Covid-19 no estado do Maranhão entre 2020 e 2022

Projeto de monografia apresentado ao Centro de Ciências Exatas, Naturais e Tecnológicas – CCENT, da Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão – UEMASUL, para aprovação e posterior desenvolvimento do Trabalho de Conclusão do Curso de Ciências Biológicas.

**Orientador(a):** Prof<sup>a</sup>. Dra. Sheila Elke Araújo Nunes

Imperatriz – MA

2022

P659c

Pinto, João Amadeu Lima

Carga de doença da COVID-19: medição dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade em decorrência da COVID-19 no estado do Maranhão entre 2020 e 2022 / João Amadeu Lima Pinto. – Imperatriz, MA, 2022.

41 f.; il.

Monografia (Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão – UEMASUL, Imperatriz, MA, 2022.

1. Biologia viral. 2. COVID-19. 3. Vacina. I. Título.

CDU 57:61

Ficha elaborada pelo Bibliotecário: **Raniere Nunes da Silva CRB13/729**


CCENT - Centro de Ciências Exatas, Naturais e Tecnológicas Universidade  
Estadual da Região Tocantina do Maranhão

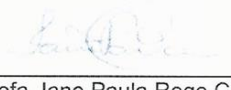
Trabalho de Conclusão de Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas intitulado  
CARGA DE DOENÇA DA COVID-19: Medição dos anos de vida perdidos  
ajustados por incapacidade em decorrência da Covid-19 no estado do Maranhão  
entre 2020 e 2022, de autoria de João Amadeu Lima Pinto, aprovada pela banca  
examinadora constituída pelos seguintes professores:

*sheila Elke Araújo Nunes*

---

Profa. Sheila Elke Araújo Nunes  
Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública  
CCENT/UEMASUL - Campus Imperatriz

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Marcelo Francisco da Silva  
Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários  
CCENT/UEMASUL - Campus Imperatriz

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Iane Paula Rego Cunha  
Doutora em Biologia Vegetal  
CCENT/UEMASUL - Campus Imperatriz

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimentos à Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL) e o Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) pela estrutura, apoio e incentivo providenciados no período de duração deste estudo, mesmo através de um período de incertezas correspondente à pandemia da Covid-19

Agradecimentos à professora orientadora Dr<sup>a</sup> Sheila Elke Araújo Nunes, pelo acompanhamento, apoio e conselhos providenciados no decorrer do projeto, assim como à professora Dr<sup>a</sup> Niara Moura Porto por ministrar aulas voltadas à estruturação na fase de pré-projeto. Agradecimentos a todo o corpo docente da UEMASUL, pelo trabalho na preparação de tantas aulas, através das quais eu chego ao final deste curso.

Agradecimentos aos membros da turma de ciências biológicas de 2018, por sua afabilidade e ampla gentileza, as quais certamente me auxiliaram em meus vários momentos de ansiedade interna e externa.

Agradecimentos aos meus familiares, os quais me ajudaram a esclarecer meus vários momentos de incerteza e indecisão, inclusive quanto à conclusão deste projeto e deste mesmo curso, e que provavelmente o farão novamente no futuro.

## RESUMO

A Covid-19 acarretou uma enorme perda em vida humana desde seu princípio em 2020. Neste contexto, estudos medindo o prejuízo da enfermidade são úteis na organização das ações de saúde. Esse estudo estimou a carga de doença total da Covid-19 no Maranhão entre 16/03/2020 e 16/03/2022. Os dados utilizados procedem dos boletins da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão, do portal do IBGE, e do *Global Burden of Disease Study* de 2019. Com tais informações (casos confirmados e óbitos, estimativa de vida e pesos de incapacidade), foram estimados a letalidade média e os DALYs acumulados no período. No cálculo de YLLs foram usadas duas distribuições: faixas etárias de 10 anos e idades individuais. Foi observada uma letalidade média de 2,58% (3,51% para homens e 1,86% para mulheres) e mortalidade de 0,15% (151,73 mortes por 100 mil habitantes). Segundo dados do IBGE, a expectativa de vida no Maranhão foi de 71,94 (72) anos em 2021, com base nisso obteve-se uma estimativa de 97.803,98 YLLs e 938,377539 YLDs, totalizando 98.742,3575 DALYs para o período ou 1380 DALYs por 100 mil habitantes. Tais resultados põe a Covid-19 em altíssimo patamar de morbimortalidade, superando os DALYs registrados por todas as doenças respiratórias inferiores no Maranhão em 2019. Esses valores, além da escassez de literatura encontrada sobre a carga da Covid-19 na pesquisa, fazem dos estudos de carga da Covid-19 na região e de suas sequelas a longo prazo esforços importantes na compreensão do risco gerado por esta doença, facilitando assim sua mitigação.

**Palavras-chave:** Dados epidemiológicos. Peso de doença. Covid-19.

## ABSTRACT

Covid-19 has caused great losses in human life since its beginning in 2020. In this context, studies measuring losses due to said disease are useful in mounting public health responses. The present study has estimated the total burden of disease from Covid-19 in Maranhão in between 03/16/2020 and 03/16/2022. The data employed stems from reports released by the Maranhão State Health Secretariat (SES-MA), the Institute of Geography and Statistics (IBGE) and the Global Burden of Disease Study of 2019. With said data (confirmed cases and deaths, life estimates and disability weights) the medium lethality rate and accrued DALYs in the period were estimated. In calculating YLLs two assortments were used: age groups of 10 years each, and individual ages. A medium lethality of 2,58% was observed (3,51% for men and 1,86% for women), along with a mortality of 0,15% (151,73 deaths per 100 thousand inhabitants). According to data from IBGE, the life expectancy in Maranhão was 71,94 (72) years in 2021. Based on that, an estimate of 97803,98 YLLs and 938,3775 YLDs was made, totalling 98742,3575 DALYs for the period, or 1380 DALYs per 100 thousand inhabitants. These results place Covid-19 in an extreme degree of morbimortality, surpassing the DALYs registered for all the lower respiratory infections in Maranhão in 2019. These values, alongside the scarcity of studies found on the burden of Covid-19 during research, make studies on DALYs by Covid-19 and its long-term sequelae an important effort in understanding the risks posed the disease, facilitating its mitigation.

**Keywords:** Epidemiological data. Disability weights. Covid-19.

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Gráfico comparativo dos YLLs acrescidos por faixa etária de 10 anos em decorrência da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.	<b>33</b>
<b>Gráfico 2</b>	Gráfico comparativo dos YLLS por idade específica no Maranhão em decorrência da Covid-19 no período entre 3/2020 e 3/2022.	<b>35</b>
<b>Gráfico 3</b>	Gráfico comparativo entre YLLs em decorrência da Covid-19, medidos por faixa etária e idade individual em extratos de 10 anos, no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.	<b>36</b>
<b>Gráfico 4</b>	Gráfico comparativo entre o número de YLLs para cada caso confirmado, por faixa etária, em decorrência da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.	<b>36</b>
<b>Gráfico 5</b>	Gráfico composto expondo o total de YLDs em decorrência da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022, subdividido em suas várias causas componentes.	<b>37</b>
<b>Gráfico 6</b>	Gráfico comparativo dos totais de YLLs e YLDs resultantes da Covid-19 no Maranhão no período entre 3/2020 e 3/2022.	<b>38</b>
<b>Gráfico 7</b>	Gráfico expondo as proporções de YLLs e YLDs de diferentes causas, compondo o total de DALYs acarretado pela Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.	<b>39</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Tabela expondo YLLs por extrato etário, em decorrência da Covid-19, no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022, a partir do cálculo por somatório de faixas etárias.	<b>31</b>
<b>Tabela 2</b>	Tabela expondo YLLs obtidos a partir do cálculo por somatório de idades específicas.	<b>32</b>
<b>Tabela 3</b>	Tabela expondo os dados empregados para o cálculo de YLDs em decorrência da Covid-19 no Maranhão no período entre 3/2020 e 3/2022.	<b>36</b>
<b>Tabela 4</b>	Tabela expondo a soma dos valores totais de YLLs e YLDs resultantes da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.	<b>37</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- OMS – Organização Mundial da Saúde
- IHME – Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (*Institute of Health Metrics and Evaluation*)
- SES-MA – Secretaria de estado e Saúde do Maranhão
- SUS – Sistema Único de Saúde
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*)
- BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
- SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)
- MERS – Síndrome Respiratória do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome*)
- ORF – Fase de Leitura Aberta (*Open Reading Frame*)
- INF – Medidas de Intervenção Não-Farmacológicas
- RT-PCR - Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
- LOD – Limite de Detecção (*Limit of Detection*)
- RDT – Testes Diagnósticos Rápidos (*Rapid Diagnostic Tests*)
- ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)
- ARDS – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (Acute Respiratory Distress Syndrome)
- EPEC – Encomenda Tecnológica
- DALY – Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (*Disability Adjusted Life Years*)
- YLL – Anos de Vida Perdidos (*Years of Life Lost*)
- YLD – Anos Vividos com Incapacidade (*Years Lived with Disability*)
- GBD – Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease*)
- GHDx – *Global Health Data Exchange*
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- CID-10 – Classificação Internacional de Doenças

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	12
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	15
	<b>2.1. Aspectos gerais da biologia viral e mecanismos de transmissão.....</b>	<b>15</b>
	<b>2.2. Medidas Sanitárias e Testes Diagnósticos.....</b>	<b>17</b>
	<b>2.3. Letalidade Histórica da Covid-19.....</b>	<b>19</b>
	<b>2.4 Sintomatologia e Comorbidades da Covid-19 .....</b>	<b>21</b>
	<b>2.5. Cobertura Vacinal nas Regiões Relevantes .....</b>	<b>23</b>
	<b>2.6. Estudo de Carga Global de Doenças (GBD).....</b>	<b>25</b>
3	MATERIAIS E MÉTODOS .....	26
	<b>3.1. Tipo de Estudo.....</b>	<b>26</b>
	<b>3.2. Coleta e Análise de dados .....</b>	<b>26</b>
	<b>3.3. Cálculo de YLLs.....</b>	<b>27</b>
	<b>3.4. Cálculo de YLDs .....</b>	<b>28</b>
	<b>3.5. Questões Éticas.....</b>	<b>30</b>
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
	<b>4.1. Dados de Base.....</b>	<b>30</b>
	<b>4.2. Anos de Vida Perdidos - YLLs .....</b>	<b>31</b>
	<b>4.3. Anos vividos com incapacidade - YLDs.....</b>	<b>36</b>
	<b>4.4. Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade – DALYs.....</b>	<b>37</b>
5.	DISCUSSÃO .....	38
	<b>5.1 Análise dos resultados.....</b>	<b>38</b>
	<b>5.2. Comparação com demais doenças.....</b>	<b>40</b>
	<b>5.3. Análise metodológica e do contexto atual de pesquisa na temática.....</b>	<b>42</b>
5	CONCLUSÃO .....	44
	REFERÊNCIAS.....	45

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2, denominado “novo coronavírus”, tem causado grandes perdas em vida e saúde humana em nível mundial desde o início de 2020, resultantes da atual pandemia, cuja doença foi denominada de Covid-19. Após sua primeira notificação em 31 de dezembro de 2019, tal doença rapidamente disseminou-se pelo mundo, obtendo status de pandemia no dia 11 de março de 2020, e já acarretaria a morte de 6,62 milhões de indivíduos ao dia 11 de março de 2022 (OMS, 2020; IHME, 2022).

Nos anos de 2020 e 2021, esta pandemia gerou calamidades de saúde pública em diversos países. O Brasil, que tendo registrado o primeiro caso em 26 de fevereiro de 2020, logo tornou-se um dos principais focos mundiais da Covid-19, com 363211 casos confirmados e 22666 mortes até o dia 25 de maio de 2020 e em rápida ascensão nas semanas seguintes (SIMÕES e SILVA et al., 2020).

O Maranhão teve seu primeiro caso confirmado no dia 20 de março e o primeiro óbito ao dia 29 do mesmo mês. No decorrer da primeira onda de infecções (primeiro semestre de 2020) o estado atingiu 1.396 casos ao dia 20 de abril e ultrapassou 30 mil ao final do mês de maio, segundo dados da Secretaria de Saúde Estadual do Maranhão (SES-MA, 2020). Este montante acelerado de casos constitui um padrão observado concomitantemente nos demais territórios da macrorregião e, no dia 16 de março de 2022, já na terceira onda de infecções observada, o Maranhão acumulou 420183 casos confirmados e 10854 óbitos (SES-MA, 2020).

Observa-se na análise dos números acima o quadro característico de uma pandemia gerada por um patógeno de alta infecciosidade e alcance. Em decorrência disso, autoridades de saúde por todo o mundo instituíram protocolos visando a mitigação das infecções. Tais iniciativas foram desde o uso (por vezes obrigatório) de máscaras e a aplicação de álcool em gel, até a restrição ou fechamento de estabelecimentos e serviços não essenciais, com a intenção de maximizar o isolamento da população em domicílio (DEB et al 2020). Ao fechamento do ano de 2020, foram acionadas as primeiras iniciativas de vacinação em massa, com o desenvolvimento e encomendação de doses para a imunização da população contra a Covid-19 (MIRANDA e OSTOLIN, 2022).

Além do dito acima, as severas restrições ou bloqueios de tráfego entre regiões e países, intensidade das quais foram sem precedentes históricos, contribuíram para um

período com fortes ramificações em todos os aspectos da sociedade global, tornando a recente pandemia um dos maiores eventos do século XXI. Central a todo este ocorrido descrito acima é o vírus Sars-Cov-2 e sua capacidade de causar danos à saúde humana, logo, em vista do potencial de severidade da Covid-19 no âmbito da saúde pública, há grande utilidade de alocação de recursos de maneira a fornecer uma estimativa exata do ônus dessa enfermidade.

Neste contexto, além das várias iniciativas de pesquisa médica, torna-se bastante útil a aplicação de um estudo de carga de doença à Covid-19. Estudos deste tipo constituem esforços sistemáticos e científicos para quantificar, de forma objetiva, a magnitude comparativa da perda de saúde decorrente de doenças, lesões e fatores de risco por idade, sexo e geografia para certo momento (CAMPOS *et al.*, 2020). No contexto da carga global, as unidades empregadas para medição da saúde humana são os anos de vida, divididos em dois aspectos: mortalidade e morbidade.

O objetivo principal de um estudo completo de carga é a obtenção do valor “DALY” (*disability adjusted life years*), que é resultante da soma de duas quantias: Anos de vida perdidos por morte prematura (YLL: *years of life lost*) e os anos de vida vividos com incapacidade (YLD: *years lived with disability*). Quanto à definição, YLLs medem o número de anos que certo indivíduo esperaria viver, dada a sua expectativa de vida média, na ausência de morte prematura em decorrência da doença ou lesão em questão. Já YLDs medem o número de anos que certo indivíduo é esperado viver sob condição de saúde e qualidade de vida comprometidas por decorrência da mesma doença ou lesão (CAMPOS *et al* 2020).

A carga da doença em relação à sua prevalência considera todos os casos existentes durante um período determinado, em geral um ano. Habitualmente também são incluídos nas análises os efeitos provocados em consequência da morbidade e mortalidade durante o ano considerado. Por outro lado, a carga da doença baseada na incidência concentra-se nos casos novos da doença que foram detectados em um determinado ano e no desgaste à saúde dos acometidos a partir de seu diagnóstico até a final da doença (seja por cura ou falecimento), e até mesmo suas posteriores sequelas, em caso de cura (NUNES, 2015).

Em geral, para a adequada resposta às emergências epidemiológicas, é necessário conhecer os custos da doença à saúde humana, assim como o peso de tal agravo nos sistemas de saúde e seus protocolos clínicos, tais medidas podem auxiliar na administração de recursos médicos, como materiais preventivos, leitos e gastos em

medicamentos. Ademais, especificamente para a Covid-19, tanto as ações governamentais e assistenciais quanto a literatura científica enfatizam a importância do diagnóstico e do tratamento da doença, bem como as medidas preventivas de mitigação da pandemia, e a vigilância dos pacientes após a alta para evitar que o peso das sequelas se torne permanente. Em suma, tais esforços podem contribuir para a maximização do número de recuperações totais, assim como na organização das ações de saúde frente a doenças semelhantes no futuro.

A pandemia da Covid-19, já em seu terceiro ano de influência, demandou e continua a requerer a aplicação de grande quantidade de recursos para exames, diagnóstico e tratamento da doença nos estados brasileiros. Durante o ano de 2020, diversos estudos preliminares realizaram avaliações de tecnologias não farmacológicas de contenção da Covid-19 no Brasil, ilustrando seus custos econômicos e humanos/sociais. Valores extraídos destes componentes claramente demonstraram que a duração e o alcance da pandemia, fatores humanamente controláveis, devem ser minimizados para a mitigação dos danos à saúde e à economia (CASAS et al., 2020).

Estimativas provenientes do primeiro semestre da pandemia estimaram que o custo de pacientes atendidos com o protocolo instalado em unidade suplementar de saúde poderia representar uma economia de 84% comparado com tratamentos de unidades públicas de saúde (ISAC, 2020). Realizar um estudo de carga de doença sob tais circunstâncias com metodologia sistematizada fornecerá, com os dados registrados, na perspectiva do SUS, uma estimativa mais realista e generalizada dos pesos tanto humanos quanto econômicos da doença na sociedade.

Além dos custos de diagnóstico, no passado recente e atualmente, a Covid-19 vem consumindo vários recursos humanos e financeiros, tornando-se particularmente útil a identificação do potencial debilitante de seus sintomas e sequelas. Detalhes esses que, dado o contexto recente da pandemia, ainda estão sendo investigados e reportados.

Neste contexto, na data da construção deste projeto, o número de estudos associados à temática da carga de doenças referidos à Covid-19 é baixo, e mais escassos são os estudos brasileiros, ao serem investigadas publicações nas plataformas LILACS, BVS e PubMed. Com tantas informações pertinentes ainda tênues, existe um quadro de incerteza sobre a magnitude dos efeitos de longo prazo da pandemia no bem-estar público e nos sistemas de saúde.

Sendo assim, este projeto almeja, como seu objetivo geral, providenciar uma estimativa da carga de doença da Covid-19 para o estado do Maranhão dentro do período

entre 16/03/2020 e 16/03/2022. Objetivos instrumentais ou secundários incluem o agrupamento de informações epidemiológicas e demográficas acerca da Covid-19 no estado do Maranhão, a análise comparativa da carga desta infecção à saúde pública em relação à demais doenças no período recente, e a análise tangencial de metodologias de estimativa de DALYs empregadas no contexto da pandemia da Covid-19.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Aspectos gerais da biologia viral e mecanismos de transmissão

A presente pandemia causada pelo vírus Sars-Cov-19 possui precedentes em dois demais surtos registrados no século XXI, sendo estes SARS em 2002 e MERS em 2012 de surgimento, respectivamente, na China e na Arábia Saudita (AL-OZAIL, AL-WAZZAH, 2017). Os vírus causadores de tais calamidades correspondem a uma família viral bem conhecida nomeada *Coronaviridae*.

A família mencionada, uma integrante da ordem Nidovirales, compreende vários vírus de grande porte, pleomórficos, dotados de RNA de fita única e envelopados. *Coronaviridae* compreende duas subfamílias: *Torovirinae* e *Coronavirinae*, as quais podem ser distinguidas pelo formato de seus nucleocapsídeos, sendo que na primeira estes possuem o formato de roscas (toroides), e na segunda evocam coroas (PAYNE, 2017). As espécies de coronavírus causadoras das SARS, de importância imediata, estão localizadas na subfamília *Coronavirinae*, a qual contém quatro gêneros conhecidos, sendo estes alfa-, beta-, gama-, e deltacoronavírus (HULSWIT; HAAN e BOSCH, 2016). Tais variedades possuem notável significância médica e veterinária devido à sua ampla incidência em animais vertebrados mamíferos, fator que intensifica seu perigo à saúde humana (WARDEH *et al*, 2021).

Quanto à estrutura, os vírions pertencentes à subfamília *Coronavirinae* são esféricos e medem entre 118 e 140 nanômetros. O nucleocapsídeo é considerado pleomórfico (flexível) e é composto pela nucleoproteína (N), com dentre outras funções, empacotar o RNA viral, o qual tipicamente contém entre 25 e 32 KB de informação. Demais proteínas gerais de fundamental importância são a glicoproteína *spike* (S), membrana (M) e a proteína envelope (E), sendo suas respectivas funções principais as de fusão à célula hospedeira, estruturação do capsídeo e a manutenção de viroporinas para equilíbrio iônico (PAYNE, 2017).

Com relação ao vírus SARS-Cov-2, agente etiológico da Covid-19, trata-se de um betacoronavírus envelopado de RNA positivo e fita simples. Quanto ao seu relacionamento filogenético, SARS-Cov-2 apresenta entre 88 e 89% de semelhança com os coronavírus do tipo SARS presentes em morcegos, como bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, compondo forte indicativo de uma origem zoonótica (BARRETO-VIEIRA *et al.*, 2021).

A estrutura de SARS-Cov-2 apresenta diversas semelhanças com a de SARS-Cov (2002), tanto nas dimensões do capsídeo e dos terminais *spike*, quanto no receptor hospedeiro envolvido na transmissão humana (Enzima Conversora de Angiotensina - ACE 2) (ZHOU *et al.* 2020). Outra característica preocupante deste vírus é sua ativa mutagenicidade, destacando-se as mutações nos genes ORF do nucleocapsídeo (N), E484K e N501Y do sítio de ligação RBD da proteína *spike* (S) estas últimas sendo capazes de favorecer a evasão imunológica (OZONO *et al.*, 2021; JANGRA *et al.*, 2021).

Ao longo do histórico da pandemia, várias mutações foram observadas no genoma do Sars-Cov-2 ao que o vírus continua a se replicar pelo mundo, durante a primeira metade da pandemia, as mais notórias e preocupantes dentre estas foram aquelas localizadas nas variantes virais B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.248 (P.1) e B.1.617 (MOORE; OFFIT, 2021). Estas variantes emergiram, respectivamente, no Reino Unido, África do Sul, Brasil e Índia e consistem em linhagens virais apresentando um padrão semelhante de mutações, as quais lhes conferem maior transmissibilidade e infectividade. Além das destacadas acima, tais mutações e suas variantes associadas são K417T (B.1.1.248 e B.1.351) e E484Q e L452R, ambas de ocorrência na variante B.1.617. No mês de dezembro de 2021, uma nova variante de preocupação B.1.1.529a surge na África do Sul, possuindo até 25 mutações quase inéditas em sua proteína *spike*, de um total de 37 caracteres divergentes. (LIPPI, MATHIUZZI, HENRY, 2021)

Como de usual para um patógeno que tem como alvo o sistema respiratório, o Sars-Cov-2 apresenta transmissibilidade preocupantemente alta, com estimativas desde janeiro de 2020, na China, apontando um R0 entre 2 e 3,5 (GOMES, 2020). A via mais notável de transmissão deste vírus, de acordo com a OMS, são gotículas aerossolizadas, ou fômites, expelidas da mucosa respiratória ou bucal de indivíduos infectados, medindo entre 5 e 10 microns com núcleos de tamanho inferior a 5 microns.

Ademais, as menores de tais gotículas são capazes de manter suspensão por horas a depender da temperatura, umidade, turbulência e fluxo do ar no ambiente, enquanto aquelas entre 10 e 20 microns podem percorrer até 1 ou 3 metros se expelidas

através da fala ou tosse/espirro, respectivamente (SENATORE *et al.*, 2021). Fora isso, os vírus contidos em tais partículas suspensas podem permanecer infectantes por períodos consideráveis, com uma meia vida estimada entre 1,1 e 1,2 horas (VAN DOREMALEN *et al.*, 2020).

As variedades de coronavírus tipicamente apresentam densos capsídeos hidrofílicos capazes de proteger o RNA viral e mantê-lo viável sobre diversas superfícies por períodos prolongados. No caso do Sars-Cov-2, tal período pode ultrapassar 72 horas, com um máximo observado de 28 dias, quando sobre superfícies de plástico, vidro, aço inoxidável e cédulas de polímero, constituindo um fator facilitador à transmissão por contato em objetos contaminados, em especial a de caráter nosocomial (VAN DOREMALEN *et al.*, 2020; RIDDELL *et al.*, 2020).

Outra via por vezes apontada como potencial vetor do Sars-Cov-2 foram os sistemas de esgoto e corpos d'água associados, uma vez tendo sido observadas altas concentrações de RNA de Sars-Cov-2 no despejo proveniente de regiões afetadas. No entanto, estudos subsequentes concluíram a inviabilidade deste vírus em meios hídricos com a virtual inexistência de vírus infectantes, as ditas concentrações de RNA livre ainda servem enquanto importantes indicadores epidemiológicos (WURTZER *et al.*, 2021).

Quanto ao mecanismo de infecção intracelular propriamente dito, o elemento RBD presente no organismo humano ao qual se conecta o terminal S do Sars-Cov-2 trata-se da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE 2), presente no epitélio respiratório e endotélio vascular. Adicionalmente, a protease serina TMPRSS2 promove a ativação da dita proteína viral, proporcionando efetiva entrada do vírus na célula (SCHÄFER, *et al.*, 2021).

## **2.2. Medidas Sanitárias e Testes Diagnósticos**

Anterior ao desenvolvimento das primeiras vacinas para a Covid-19, durante o decorrer do ano de 2020, várias medidas de intervenção não farmacológica (INF) foram promovidas por organizações de saúde mundiais como forma de prevenção parcial. São estas a lavagem regular das mãos e aplicação de álcool em gel, o distanciamento social (em torno de 2 metros entre indivíduos), a etiqueta respiratória (bloqueio da tosse ou espirro com os braços), o não compartilhamento de talheres, uso de máscaras (sejam N95 ou de confecção caseira) e a ventilação e iluminação solar de ambientes (GARCIA, 2020).

Além do nível individual, determinações institucionais foram realizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil e demais nações para a proibição ou alteração do funcionamento de lojas (estabelecimentos não-essenciais), locais de convívio, escolas e universidades e transportes públicos, com a recomendação para o público (em especial aos pertencentes aos grupos de risco) sendo a de maximizar a permanência em domicílio (*Lockdown*) (AQUINO *et al.*, 2020).

Uma medida de altíssima importância para o acompanhamento da evolução da pandemia e eficácia das remediações é a testagem de casos, iniciada no Brasil no dia 16 de fevereiro de 2020, segundo dados do ministério da saúde (MARINELLI *et al.*, 2020). Neste contexto existem três modalidades de testes: os testes RT-PCR (transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase), testes sorológicos e testes de detecção de antígeno.

Quanto ao modo de reconhecimento, o método RT-PCR, considerado mais acurado, consiste na discriminação do RNA viral em uma amostra de escarro nasofaríngeo ou lavado broncoalveolar. Os testes RT-PCR possuem alta sensibilidade, com a primeira etapa, focada na detecção do gene E (pequeno envelope) apresentando um LOD (limite de detecção) de 5,2 cópias de RNA por reação com um IC (intervalo de confiança) de 95% de 3,7-9,6. Os subsequentes ensaios confirmatórios, focando na detecção do gene RdRp e gene N, apresentam índices semelhantes com LOD de 3,8 (IC95% 2,7-7,6) e LOD de 8,3 (IC95% 6,1-16,3), respectivamente. O gene codificador da proteína N (nucleocapsídeo) é tido como elemento de confirmação, devido à sua alta especificidade ao vírus Sars-Cov-2 (SINHA e BALAYLA 2020). Os testes moleculares são capazes de operar dentro da primeira semana após o início dos sintomas (3 a 7 dias), entretanto o maior tempo requerido (até 24 horas) para obtenção dos resultados e os recursos laboratoriais necessários reduzem sua eficácia para testagem em larga escala (MARTINS *et al.*, 2021).

Ainda segundo Martins et al (2021), os testes sorológicos, comumente chamados de testes diagnósticos rápidos (RDT) são atualmente os mais baratos e ubíquos quanto à testagem em larga escala, baseiam-se na detecção dos anticorpos IgM, IgG e IgA (Imunoglobulinas M, G e A) contra Sars-Cov-2 em uma amostra de sangue capilar (sangue de polpa digital). Estes testes são afamados por sua praticidade e velocidade, com resultados disponíveis entre 10 à 20 minutos dependendo da modalidade de teste em questão (Imunocromatográficos, ELISA, quimioluminescência ou ensaios de neutralização).

A sensibilidade média dos testes RDT para a detecção de IgM e IgG circulantes é estimada entre 85% à 90%(IgM) e 95% a 100%(IgG), enquanto a especificidade média é estimada entre 94% à 98%(IgM) e 97% à 98%(IgG), respectivamente, segundo dados registrados na ANVISA, publicados em uma nota técnica emitida em junho de 2020 (BRASIL, 2020). O tempo estimado para a aplicação de qualquer modalidade de teste sorológico é em torno de 14 dias a partir do início dos sintomas, constituindo o tempo médio necessário para a presença em maior escala de ambos os anticorpos IgG e IgM na corrente sanguínea (WEISSLEDER *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2021).

Também foi discutida a significância das imunoglobulinas A (IgA) no diagnóstico de uma fase inicial da infecção por Sars-cov-2 devido à sua presença no muco revestindo o epitélio respiratório. No entanto, a aplicação de tal parâmetro não adquiriu suficiente foco no contexto da pandemia Covid-19 (CHEN *et al.* 2021)

Demais modalidades de testagem consistem na detecção de partículas pertencentes ou diretamente associadas ao Sars-Cov-2, nos chamados testes de detecção de antígeno, e na visualização dos tecidos afetados através da radiografia ou tomografia nos exames de imagem. Tais testes têm servido enquanto métodos auxiliares na testagem de casos, aferição de carga viral e investigação do comportamento do vírus no curso da pandemia Covid-19 (DE ALENCAR e TAUMATURGO 2021).

### **2.3. Letalidade Histórica da Covid-19**

Em epidemiologia, a taxa de letalidade é definida como a razão entre o número de óbitos ocasionados por uma doença e o número de casos confirmados da mesma multiplicada por 100 (valor percentual) (ANGELO, 2011). Segundo estimativas realizadas pela OMS em parceria com autoridades de saúde chinesas e internacionais entre os dias 16 e 24 fevereiro de 2020, a taxa de letalidade calculada para a infecção pelo novo coronavírus com base nos casos ocorridos na China até então foi de 3,8% (20 de fevereiro de 2020). Observou-se que os índices de letalidade (fatalidade por casos) diferiam entre 5,25% (95% IC: 4,98 - 5,51%) em Wuhan e 0,15% (95% IC: 0,12% - 0,18%) para o restante da nação (YANG *et al.*, 2020).

Sabe-se que a letalidade de uma doença é variável de região para região de acordo com as diferenças no clima, saúde da população (presença ou ausência de comorbidades), acesso a recursos médicos e medidas preventivas, além da qualidade da notificação de casos. Na Itália, nação severamente afetada pela Covid-19 no decorrer do

mês de março de 2020, as fatalidades registradas compreenderam 13,6% do número de casos, com recorde na região da Lombardia (DILorenzo e Di TrolIo 2020).

O aumento na letalidade na Itália em relação à China é justificado pela maior idade dos indivíduos acometidos, com a média sendo 79 anos, que constitui um importante fator de risco para a Covid-19, juntamente com várias demais comorbidades (Di Lorenzo e Di TrolIo 2020; Tesárková, 2020). Na Espanha, país que juntamente com a Itália sofreu de uma onda de infecção severa em março de 2020, as taxas de fatalidade por número de casos ficaram em torno de 11,4%, compreendendo com o grande número de casos o mais alto montante de fatalidades para a primeira fase da pandemia. As taxas de letalidade mais baixas para o número de casos registrados neste período ocorreram na Alemanha, com cerca de 4% e Coreia do Sul, com apenas 2,8% (Tesárková, 2020).

No Brasil, a taxa de letalidade calculada para a Covid-19 ao longo da primeira onda de infecções apresentou ampla disparidade entre os estados, como observa-se no estudo realizado por Sousa *et al* (2020) o qual constatou que na SE-14 (semana epidemiológica nº 14), as maiores taxas presenciaram-se nos estados do Piauí (18,18%), Rondônia (9,09%) e Alagoas (8,7%). Nas semanas seguintes observou-se uma preponderância das mais altas taxas de letalidade nos estados das regiões nordeste e norte, enquanto que o maior número de óbitos ocorreu na região sudeste (Souza *et al.* 2020). A maior letalidade nos estados do nordeste é justificada pela relativa falta de acesso de sua população a recursos de saúde como ventiladores, leitos e medicamentos (condição que também pode ser ocasionada pela sobrecarga no sistema de saúde em períodos de alto contágio).

No Maranhão, estado alvo deste presente estudo, as mesmas circunstâncias para a taxa de letalidade no restante do nordeste se aplicam no primeiro momento da pandemia, com uma letalidade reportada em 5,82% no dia 30 de abril de 2020. Ocorreu, no Estado, significativa diminuição das taxas de letalidade no decorrer da pandemia, as quais foram atreladas às estratégias de contenção e tratamento, caindo para 2,77% em 31 de maio, 2,27% em 31 de agosto, e 2,24% no dia 31 de dezembro de 2020 (SES-MA, 2020). No decorrer do primeiro semestre de 2021 a letalidade saltou significativamente, alcançando 2,73% ao dia 30 de abril (2021) e mantendo-se acima deste valor no restante do semestre, o que pode ser atribuído à segunda onda de infecções em território nacional e o estresse acarretado pela mesma no sistema de saúde estadual (SES-MA, 2021).

Ademais, observa-se na análise das taxas de letalidade a sua grande variação de acordo com a faixa etária e o sexo afetados. Na maioria das regiões afetadas mundialmente, a Covid-19 apresentou maior letalidade para os idosos (grupos acima de 60 anos) e para indivíduos do sexo masculino. Entre os motivos para tal discrepância, foram elencadas as diferenças no estilo de vida (ao exemplo do tabagismo, que é mais prevalente em homens) e a maior propensão à reações inflamatórias e a menor contagem de células T e B na corrente sanguínea, decorrentes da senescência no organismo masculino se comparado ao feminino, tornando-o mais suscetível à infecções (CIARAMBINO *et al.* 2021).

#### **2.4 Sintomatologia e Comorbidades da Covid-19**

Os sintomas mais frequentemente diagnosticados e atribuídos à Covid-19 são aqueles associados à chamada síndrome gripal (SG), caracterizada pelo conjunto de sintomas de febre (estado febril), tosse, rinorréia, odinofagia, fadiga, mialgia, e dificuldade respiratória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Quanto à dificuldade respiratória, a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é clinicamente atribuída por um quadro persistente de dispneia, identificado por uma saturação de oxigênio abaixo de 95%, por sensação de pressão intermitente no tórax, ou por coloração azulada dos lábios (ISER *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; BHATRAJU PK *et al.*, 2020). Demais sintomas comumente observados em casos de Covid-19 são anosmia e ageusia (perda parcial ou total do olfato e paladar, frequentemente em combinação), diarreia, vômitos, náusea, e em casos graves, perda parcial ou total da consciência (CHEN *et al.*, 2020; VAIRA *et al.*, 2020; PAN L *et al.*, 2020).

A frequência e severidade dos sintomas desenvolvidos apresentou alta variação em diferentes populações, apresentadas nos estudos acima, de acordo com um conjunto de comorbidades relacionadas à idade, hipertensão, asma, diabetes, e uso de substâncias (fumo, glicocorticoides etc.), as mesmas fortemente associadas ao desenvolvimento do estado grave e potencialmente letal da doença (CHEN *et al.*, 2020; WANG Z *et al.*, 2020)

Quanto às frequências de sintomas, foi observada, em um estudo de análise quantitativa de 19 artigos entre janeiro e fevereiro de 2020, uma prevalência das complicações respiratórias associadas à síndrome gripal, com febre, tosse e dispneia contabilizando cerca de 88% (IC: 84,5; 92,9%), 57,6% (IC: 40,8; 74,4%) e 45,6% (IC: 10,9; 80,4%), respectivamente (RODRIGUES-MORALES *et al.*, 2020). Demais estudos

afirmam a prevalência de sintomas gripais na sintomatologia da Covid-19, determinando padrões sintomáticos semelhantes em crianças e adolescentes internados, com febre e tosse contribuindo entre 40% e 60% dos sintomas observados, e o restante, apenas 10% a 20% (VINER *et al.*, 2020).

Quanto à anosmia e ageusia, sintomas notoriamente associados à Covid-19 no decorrer na pandemia, segundo Giacomelli *et al* (2020), na Itália, cerca de 33,9% dos hospitalizados reportaram alteração de olfato ou paladar (com 18,6% para ambos). Em demais países, a frequência destes sintomas apresentou flutuação entre um e dois terços dos casos observados, em nações como a Alemanha, Suíça, Itália e Coreia do Sul (GAUTIER e RAVUSSIN, 2020). Tais sintomas sensoriais tratam-se de um elemento de difícil estimativa precisa, devido à sua alta variação e grau de subjetividade (ISER *et al.*, 2020).

Uma grande parcela dos infectados pela Covid-19, em especial os mais jovens, não manifestam sintomas perceptíveis, tais casos assintomáticos chegam a constituir até um terço dos casos totais, segundo revisões de literatura voltada para o público jovem (menos afetado pelas manifestações letais da doença) (MACIEL *et al.*, 2020; BERNADINHO *et al.*, 2021). No público geral, a frequência de casos assintomáticos apresentou ampla inconsistência, como ilustrado por Chen *et al* (2021), com 21,7% (16,8%–27,0%) de 130123 casos confirmados observados tendo sido assintomáticos, com frequência significativamente maior em crianças (32,1%) e gestantes (48,8%), assim como nas populações da África (64,3%) e das Américas (40,0%).

Quanto aos casos graves da Covid-19, estes são classificados pelo desenvolvimento da pneumonia SARS, que como mencionado anteriormente caracteriza-se pela dispneia intermitente e baixa taxa de saturação de oxigênio ( $SpO_2 < 92\%$ ), tal condição acarreta a hipoxemia e a lesão progressiva do tecido alveolar, a qual, se combinada com agravos prévios, pode acarretar a perda de consciência. Adicionalmente, os casos críticos deste quadro de SARS, determinados ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*) envolvem vários danos multiorgânicos, tais como encefalopatia, falência cardíaca, disfunção coagulante e falência renal aguda, tratando-se de uma condição potencialmente letal que afeta apenas uma fração dos 5,9% de casos confirmados enquadrados como severos (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020; DONG *et al.*, 2020).

Certos indivíduos, uma vez tendo desenvolvido a Covid-19 sintomática, em qualquer de suas manifestações, podem continuar a sofrer sintomas após a eliminação da

infecção de seu organismo. Tal condição é chamada de síndrome pós-aguda e pode ser acarretada por danos teciduais acumulados ao longo da doença, reações inflamatórias remanescentes ou por um estado pró-coagulante gerado pelo vírus Sars-Cov-2 (NALBANDIAN *et al.*, 2020). Os sintomas mais frequentemente expressos por indivíduos acometidos pela longa Covid-19 são fadiga crônica, dispneia, anosmia, ageusia, cefaleia e dificuldade de concentração, os quais podem persistir por vários meses sob um grau incerto de severidade (CARFI; BERNABEI; LANDI, 2020; ALKODAYMI *et al.*, 2022).

Nos casos resultantes da recuperação da doença severa (pneumonia intersticial), sintomas também incluíram redução da capacidade respiratória e dor muscular e nas articulações (DEL RIO; COLLINS; MALLANI, 2020). A frequência de sintomas de longa duração apresenta alta variabilidade por casos, os mais frequentes a longo prazo (de 6 a 12 meses), segundo Kim *et al* (2022) foram aqueles de natureza psicológica e psiquiátrica, como dificuldade de concentração, “*brain fog*” (confusão mental), amnésia, depressão, fadiga e ansiedade. Ao todo, dentre 10% e 35% dos acometidos por Covid-19 retiveram sintomas após 3 semanas do período máximo de convalescência da infecção, porém informações acerca dos efeitos fisiológicos a longo prazo (acima de 3 meses) permanecem incertas (VAN KESSEL *et al.*, 2022).

## 2.5. Cobertura Vacinal nas Regiões Relevantes

Mundialmente, as primeiras iniciativas voltadas para o desenvolvimento de um programa de vacinação contra o SARS-Cov-2 foram instaladas em meados de maio e junho de 2020, com o programa COVID-19 *Technology Access Pool* (C-TAP) (OMS, 2020). A primeira vacina a ser disponibilizada para uso público foi a *Comirnaty* mRNA, com a concessão da vacina Pfizer/BioNTech para uso emergencial (EUL) em 31 de dezembro de 2020, aproximadamente um ano após o reconhecimento da infecção, após a qual deu-se início o primeiro programa de vacinação em massa contra a Covid-19 (OMS, 2020).

No decorrer do ano de 2021, demais variedades de vacinas alcançaram o mercado e obtiveram distribuição em escala global. Entre aquelas de maior destaque e suas respectivas datas de aprovação para uso emergencial, figuram: AstraZeneca/AZD1222 e SII/COVISHIELD (16/02), Janssen/Ad26COV2S (12/03), Moderna (30/04), Sinopharm (07/05), Sinovac/CoronaVac (01/06), Bharat Biotech

BBV152 COVAXIN (03/11), Covovax (17/12) e Nuvaxovid (20/12) (OMS, 2022). Tais vacinas obtiveram grande alcance em programas de imunização pública, sendo dotadas (em proporções variáveis) de alta eficácia geral na prevenção de quadros graves da doença Covid-19. Neste processo, ao dia 8 de dezembro de 2021, contabilizaram-se 4,364 bilhões de pessoas vacinadas com a primeira dose, compreendendo 55,9% da população global e acima de 10 bilhões de doses distribuídas mundialmente, com este número representando uma ampla cobertura nas faixas demográficas mais vulneráveis (grupos de risco) de todas as regiões globais (WATSON et al, 2022).

No Brasil, segundo o plano nacional de operacionalização da vacina contra Covid-19 publicado em 16 de dezembro de 2020, no dia 9 de setembro do mesmo ano ocorreu a instituição de um grupo de trabalho nacional visando a aquisição e distribuição de vacinas contra a Covid-19, constituindo o primeiro passo para a instituição de um plano nacional de vacinação. Consta no mesmo plano que no dia 4 de dezembro foi criado um comitê técnico para coordenação do desenvolvimento e distribuição da vacina então intitulada AZD 1222/ChAdOx1 nCoV19, gerada através da ETEC firmada entre a Fiocruz brasileira e a empresa britânica AstraZeneca (GALINA *et al.*, 2021).

No princípio deste mesmo período, no dia 18 de janeiro de 2021, deu-se início aos esforços de vacinação no Brasil com o lançamento da campanha nacional de vacinação contra a Covid-19, a qual conta com a adesão de várias empresas e laboratórios tais como *Covax Facility*, *Pfizer*, *Janssen*, *Sinovac* entre outras, em associação dos institutos nacionais Fiocruz e Butantan. No dia anterior (17), foi autorizado pela Anvisa o emprego emergencial da vacina adsorvida inativada “Coronovac” produzida pela companhia *Sinovac Life Sciences* em parceria com o Instituto Butantan, e da vacina recombinante produzida pelo *Serum Institute of India* com a união AstraZeneca/Fiocruz. Nos dias 23 de fevereiro e 12 de março foi concedido registro definitivo às vacinas Pfizer/Wyeth e AstraZeneca/Fiocruz, respectivamente, de acordo com a última edição (28 de abril) do plano de operacionalização da vacina lançado pela coordenação geral do Programa Nacional de Imunização (PNI).

De acordo com informações disponíveis na base de dados *Our World in Data* (cujas informações são fornecidas por órgãos de saúde nacionais de diversas regiões), no Brasil houveram 180,01 milhões de pessoas imunizadas ao dia 16 de março de 2022, compreendendo 83,99% da população. Quanto à vacinação total, 73,83% da população recebeu todas as doses recomendadas para a Covid-19 (com 10,15% incompletos, e 16% não vacinados ou não registrados) (RITCHIE et al, 2022). No estado do Maranhão, foram

aplicadas 10,63 milhões de vacinas ao dia 16 de março de 2022, com a distribuição de 12,33 milhões de doses para o estado, segundo dados disponíveis no painel de vacinações do site oficial da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão (SES-MA, 2022).

## **2.6. Estudo de Carga Global de Doenças (GBD)**

Com sua apresentação no ano de 1993, o estudo intitulado “Carga Global de Doenças”, em inglês *Global Burden of Disease Study* (GBD) constituiu uma grande iniciativa na área de estatística aplicada às ciências da saúde, e cujos aportes metodológicos serviram de base para uma nova área e sobretudo gênero de pesquisa científica. O GBD foi concebido por Christopher Murray e Alan Lopez em 1992 em vista dos requerimentos do relatório de desenvolvimento mundial da década de 90 (*World Development Report*) para a construção de um estudo detalhado e comparativo das causas de perda de saúde ao redor do mundo. A primeira edição deste estudo catalogou mais de 100 doenças e lesões para 8 macrorregiões do globo e levou à publicação de dois livros (1998 e 2004) explicitando os dados para casos específicos e as principais bases metodológicas da medição de DALYs, tornando-se referência para vários estudos subsequentes (MURRAY e LOPEZ, 1997).

Desde a regularização das atualizações no GBD, e na produção científica no tópico de carga global de doenças e lesões, a OMS passou a determinar a comparação descritiva de seus resultados como um passo fundamental para o planejamento e tomada de decisões no âmbito médico. Tal paradigma levou ao gradual aumento da cobertura estatística no que tange a saúde global, processo intensificado ao longo da década de 2000, com o aumento no número de pesquisas basais e o desenvolvimento de novas ferramentas de software. Exemplo disso são eventos como a adoção do programa DISMOD II para aumento de consistência nas medições e as várias instâncias de apoio colaborativo entre o GBD e organizações como a OMS, Unicef e IHME (MATHERS, 2020; MATHERS, MURRAY e LOPEZ, 2006).

Em 2013, a OMS iniciou a realização de estudos de carga global para todos os seus estados membros. Tal iniciativa recebeu a sigla GHE (*Global Health Estimates*) e tratava especificamente do progresso no melhoramento da saúde global em vista dos objetivos traçados nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (MDG). As estimativas fornecidas pela GHE baseiam-se na base metodológica do GBD (IHME) quanto à medição de YLDs, e diferem em certos aspectos, tais como a simplificação do cálculo

com a remoção de pesos por idade e descontos de tempo, o emprego de expectativas de vida estimadas para o ano de 2050, uso de dados de prevalência ao invés de incidência, e o ajuste dos valores para comorbidades independentes. Esta relação de compartilhamento de dados e metodologias caracteriza a colaboração entre os dois órgãos desde 2012, após o lançamento do GBD 2010 (MATHERS, 2020).

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Tipo de Estudo**

Este trabalho consistiu em um estudo do tipo ecológico e retrospectivo com base em uma pesquisa descritiva, tendo enfoque no período entre 03/2020 e 03/2022, compreendendo todos os meses neste intervalo.

#### **3.2. Coleta e Análise de dados**

Na coleta de dados foram incluídos os registros de casos que compreendem o período entre 16/03/2020 e 16/03/2022, com informações relativas aos fatores: Número de casos confirmados e óbitos em decorrência da Covid-19 e a faixa etária dos mesmos, expectativa de vida no Maranhão e Brasil, população do Maranhão, período de convalescência, e os pesos da infecção e sequelas decorrentes da Covid-19. Sendo assim, as informações referentes ao avanço da doença no Maranhão foram extraídas dos boletins epidemiológicos disponíveis da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão (SES-MA). Ademais, os dados demográficos foram retirados das estimativas disponíveis no portal IBGE para o Maranhão e Brasil. Finalmente, os valores dos pesos para a doença e suas sequelas foram derivados do estudo *Global Burden of Disease* de 2019 (GBD 2019), cuja planilha de pesos encontra-se no portal GHDx (*Global Health Data Exchange*) do IHME. Além disso, as diversas informações acerca do histórico da doença e da pandemia, biologia viral, sintomas e sequelas foram retiradas de uma literatura proveniente de diversos artigos obtidos por meio de uma pesquisa bibliográfica através das plataformas Google Acadêmico, LILACS e PubMed, além dos portais de organizações de saúde, em especial a OMS (Organização Mundial da Saúde).

Uma vez obtidas, através das fontes acima, as variáveis de interesse foram imputadas nos modelos de cálculo previamente empregados para a estimativa de anos de

vida perdidos em decorrência de mortalidade e morbidade, as quais envolvem metodologias distintas. Este estudo integrou uma pesquisa de iniciação científica que vem sendo conduzida na Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL) com apoio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica desde novembro de 2020 (constituindo dois ciclos).

Ao todo, foram estimados a prevalência da doença, os Anos de Vida Perdidos (YLL) e os Anos Vividos com Incapacidade (YLD). A soma destes dois últimos possibilitou estimar os Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALY). Os pesos da doença, extraídos do Estudo de Carga de Doença Global (GBD) de 2019, consideraram a infecção respiratória em seus vários níveis de severidade (de leve à severa), seguindo tanto os padrões sintomáticos mais frequentes da doença quanto o apoio das metodologias de Vieira *et al.*, (2021) e Silva *et al.*, (2020). A média da expectativa de vida padrão para a população do Maranhão (71,94 anos em 2021) provém do portal IBGE (população maranhense em geral).

### 3.3. Cálculo de YLLs

Levando em conta que o DALY constitui a soma do componente de mortalidade (YLL) e do componente de morbidade (YLD), esta seção trata da metodologia aplicada para a aquisição de tais valores. O YLL foi o produto do somatório dos valores resultantes da multiplicação dos números de casos por cada faixa etária (dividida em intervalos de 10 anos) da Covid-19 pela diferença entre a mediana de tais faixas e a expectativa de vida média no estado do Maranhão, conforme fórmula abaixo:

$$\sum_{i=1}^8 M_i \cdot (LE - IRP_i - 0,5)$$

A expressão exposta baseia-se em uma adaptação da fórmula utilizada por dois autores, Vieira *et al* (2021) e Mitra *et al* (2020), em estudos de medição e análise, respectivamente, de YLLs no contexto da Covid-19, ambos apoiando-se nos aportes metodológicos recomendados pela OMS. Nesta fórmula, indicador “Mi” indica a mortalidade em uma determinada faixa etária, “LE” indica a estimativa de vida na região alvo do estudo (“life estimate”), e “IRPi” trata do ponto intermediário do período

compreendendo cada faixa etária (contendo 10 anos, como exposto nos boletins oficiais da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão – SESMA), e 0,5 constitui um valor constante. A medição de YLLs contemplada neste estudo baseou-se na metodologia utilizada para o GBD 2010 em diante, sendo assim, não contempla o emprego de pesos por idade ou desconto de tempo.

O presente projeto observará a aplicação da fórmula acima, no entanto, também almeja realizar uma análise adicional envolvendo o número de YLLs para cada ano de vida individual. Tal cálculo suplementar foi utilizado para fins de definição de uma margem de incerteza na metodologia exposta acima, uma vez que o monitoramento minucioso dos casos de óbito decorrentes da Covid-19 rendeu valores objetivos para o número de mortes em cada idade identificada. Tais valores estão disponíveis nas planilhas de óbitos anônimos produzidas regularmente pela Secretaria de Estado e Saúde do Maranhão (SES-MA), as quais poderão ser lidas com a aplicação da função de agrupamento em ordem decrescente do Microsoft Excel. Tal cálculo, observando apenas anos de vida individuais, foi realizado com a expressão abaixo:

$$\sum_{i=1}^{72} M_i \cdot (LE - I)$$

Nesta fórmula, “ $M_i$ ” significa o número de óbitos para cada morte por ano de idade específico, “LE” mantém seu significado enquanto expectativa de vida no estado, e “I” indica a idade em questão, medida em anos. O valor de 71,94 anos da expectativa de vida foi para fins práticos aproximado para 72 anos em ambos os cálculos, uma vez que um valor menor que 1 ano de vida valor não pôde ser contabilizado pelos boletins epidemiológicos e pelas tábuas de mortalidade (quanto ao primeiro cálculo, o extrato etário referente às idades acima de 70 anos só inclui os óbitos para as idades 70, 71 e 72, logo o cálculo envolveu somente estes três elementos).

### 3.4. Cálculo de YLDs

Para o cálculo de YLDs, foi necessária uma estimativa numérica da severidade da doença Covid-19 e de seus sintomas à curto e longo prazo (baseada na incidência). Tal estimativa consiste na aplicação de pesos de incapacidade (“disability weights”),

consistindo em valores de 0 a 1 nos quais “0” indica saúde perfeita e “1” indica a morte. Em suma, a inclusão dos pesos constitui um fraccionamento dos anos perdidos de modo a contabilizar a perda de qualidade de vida no determinado período. Sendo assim, a seguir a fórmula para o cálculo deste valor:

$$\sum_{s=1}^5 C_{f,s} \cdot D \cdot p_s$$

Na fórmula acima, utilizada sob diferentes termos por Rommel *et al* (2021), os anos perdidos por incapacidade (YLD) são resultados de um somatório dos produtos da multiplicação direta dos casos incidentes ( $C_{f,s}$ ) pela duração média dos sintomas em anos (“ $D$ ”) e peso da incapacidade para a condição ( $p_s$ ) para cada faixa de severidade (“ $s$ ”), utilizando como referência, os pesos descritos no estudo GBD (2019). Em vista da severidade variável da doença em diferentes indivíduos, foram utilizados vários pesos distintos para casa escala de gravidade, com 0,006 para casos leves, 0,051 (IC: 0,032 – 0,074) para casos moderados, 0,133 (IC: 0,088 – 0,130) para casos severos, e 0,655 (IC: 0,579 – 0,727) para casos críticos (SALOMON *et al* 2015; HAAGSMA *et al.*, 2015).

Quanto à duração média da fase sintomática da doença para cada tipo de manifestação, utilizou-se uma média de 14 dias para casos leves e moderados, 21 dias para casos severos e 32 dias para casos críticos, com uma frequência de 42%, 25%, 27%, 5% e 1% para casos assintomáticos, leves, moderados, severos e críticos respectivamente. Estes valores foram retirados do estudo de carga da Covid-19 realizado por Rommel *et al* (2021) na Alemanha, baseados em dados extraídos de 1,7 milhão de casos detectados ao longo de 2020. Além disso, os valores de duração foram reforçados com base em Ferreira *et al* (2022), que determinou uma média de 15,9 dias (ou aproximadamente 2 semanas) para a duração total dos sintomas na grande maioria dos casos domiciliares, assim como pela recomendação de 14 dias de isolamento lançada pela OMS, uma vez que a sintomatologia da Covid-19 apresenta alta variabilidade de duração (GRENDENE *et al.*, 2021).

Quanto aos efeitos de longo prazo da Covid-19, foi determinada um peso de incapacidade de 0,006 para casos de sequelas pós-agudas, este valor corresponde ao peso atribuído a infecções leves, uma vez que os sintomas observados na longa Covid apresentam caráter similar em termos de severidade (MORENO-PÉREZ *et al.*, 2021). A

duração média da síndrome pós-aguda apresenta ampla variabilidade, com vários estudos reportando entre 3 a 24 semanas após a fase aguda, com incidência de entre 4,7% a 80% (CABRERA MARTIMBIANCO *et al*, 2021), sendo assim, para este estudo foi assumida uma duração média de 12 semanas, com uma frequência de 50% de casos afetados, valores que aproximam daqueles desvendados pelos estudos de Petersen *et al* (2021) e Moreno-Pérez (2021), na Dinamarca e Espanha, respectivamente. Os referidos artigos foram selecionados pois apresentam uma metodologia de cálculo compatível e complementar com o contexto atual, vide a ausência de dados detalhados de frequência global de severidade de casos em escala regional.

Os dados e procedimentos expressos anteriormente foram derivados de uma série de estudos de DALY voltados para a Covid-19 encontrados ao longo da pesquisa bibliográfica, de modo a produzir uma estimativa geral de tais variáveis.

### **3.5. Questões Éticas**

Esta pesquisa, por envolver consulta a banco de dados secundários e de domínio público, nos quais não é possível a identificação de quaisquer sujeitos, torna-se isenta de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Dito isso, foram empregados todos os cuidados ressaltados na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1. Dados de Base**

Segundo o boletim epidemiológico de 16 de março de 2022, da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão, houveram 420.183 casos de Covid-19 confirmados no estado desde o início da presente contagem (16/03/2020). Neste mesmo período, foram registrados 10.854 óbitos em decorrência da doença, em um território contendo 7.153.262 habitantes (IBGE, 2021). Ademais, foi registrada uma letalidade média de 2,58% (3,52% para homens e 1,86% para mulheres) e mortalidade média de 0,152% (151,73 mortes para cada 100.000 habitantes) também no mesmo intervalo.

## 4.2. Anos de Vida Perdidos - YLLs

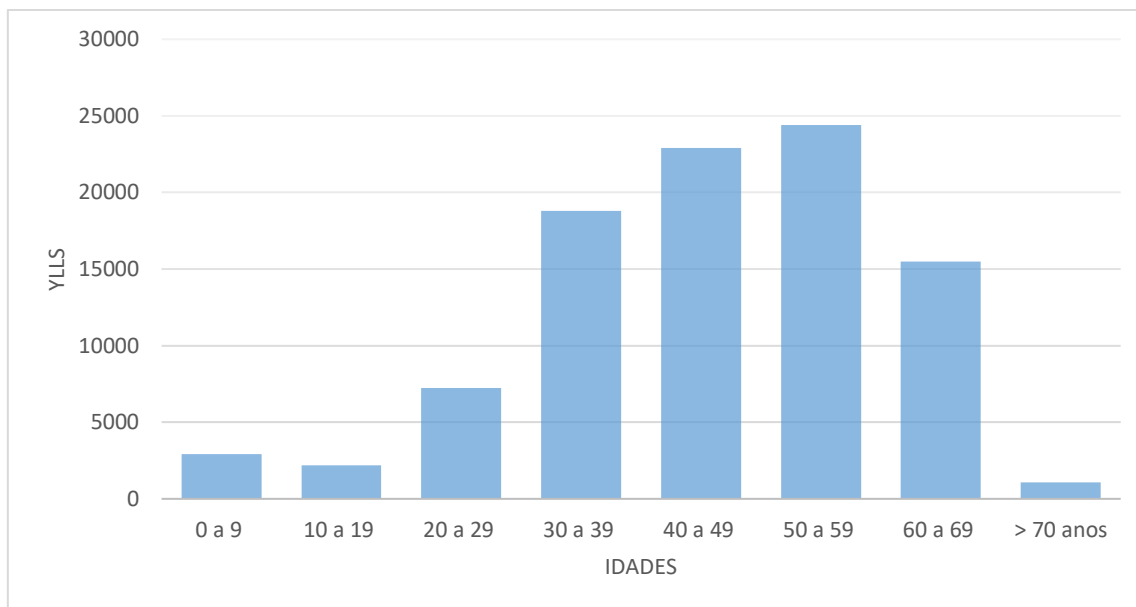
A metodologia de fracionamento em faixas etárias de 10 anos, um total de 95.047,24 anos de vida perdidos (YLL). Ao todo, 2.923,36 YLLs acometeram a faixa de 0 a 9 anos, 2.201,16 para 10 a 19 anos (44 óbitos), 7.244,64 para 20 a 29 anos (39 óbitos), 18.803,04 para 30 a 39 anos (156 óbitos), 22.897,04 para 40 a 49 anos (866 óbitos), 24.396,96 para 50 a 59 anos (1484 óbitos), 15.494,64 para 60 a 69 anos (2.406 óbitos), e 1.086,4 para o extrato acima de 70 anos (5.343 óbitos). Tais resultados são representados abaixo (Tabela 1 e Gráfico 1):

**Tabela 1** - Tabela expondo YLLs por extrato etário, em decorrência da Covid-19, no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022, a partir do cálculo por somatório de faixas etárias

<b>Faixas Etárias</b>	<b>Número de Óbitos</b>	<b>Expectativa de Vida média (IBGE 2020-2021)</b>	<b>Anos de Vida Perdidos (YLL)</b>
<b>0 a 9 anos</b>	44	72	2923,36
<b>10 a 19 anos</b>	39	72	2201,16
<b>20 a 29 anos</b>	156	72	7244,64
<b>30 a 39 anos</b>	516	72	18803,04
<b>40 a 49 anos</b>	866	72	22897,04
<b>50 a 59 anos</b>	1484	72	24396,96
<b>60 a 69 anos</b>	2406	72	15494,64
<b>Acima de 70 anos*</b>	5343	72	1086,4
<b>Total</b>	10854	72	95047,24

Fonte: Compilação do autor

**Gráfico 1** - Gráfico comparativo dos YLLs acrescidos por faixa etária de 10 anos em decorrência da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.



Fonte: Produção do autor

Quanto à metodologia de medição por idades específicas, os resultados apresentaram divergência notáveis, com um total de 97.803,98 anos de vida perdidos para as 73 idades contabilizadas. Os resultados do cálculo por idade específica são demonstrados na Tabela 2 e graficamente (Gráficos 2, 3 e 4) a seguir:

**Tabela 2** – Tabela expondo YLLs obtidos a partir do cálculo por somatório de idades específicas.

<b>Idade</b>	<b>Número de Óbitos</b>	<b>Estimativa de Vida em 2021 (IBGE)</b>	<b>YLL's</b>
<b>Abaixo de 1 ano</b>	19	72	<b>1366,86</b>
<b>1 ano</b>	10	72	<b>709,4</b>
<b>2 anos</b>	2	72	<b>139,88</b>
<b>3 anos</b>	3	72	<b>206,82</b>
<b>4 anos</b>	2	72	<b>135,88</b>
<b>5 anos</b>	1	72	<b>66,94</b>
<b>6 anos</b>	3	72	<b>197,82</b>
<b>7 anos</b>	1	72	<b>64,94</b>
<b>8 anos</b>	2	72	<b>127,88</b>
<b>9 anos</b>	1	72	<b>62,94</b>
<b>10 anos</b>	1	72	<b>61,94</b>
<b>11 anos</b>	1	72	<b>60,94</b>
<b>12 anos</b>	2	72	<b>119,88</b>
<b>13 anos</b>	4	72	<b>235,76</b>

<b>14 anos</b>	2	72	<b>115,88</b>
<b>15 anos</b>	7	72	<b>398,58</b>
<b>16 anos</b>	3	72	<b>167,82</b>
<b>17 anos</b>	5	72	<b>274,7</b>
<b>18 anos</b>	3	72	<b>161,82</b>
<b>19 anos</b>	11	72	<b>582,34</b>
<b>20 anos</b>	8	72	<b>415,52</b>
<b>21 anos</b>	15	72	<b>764,1</b>
<b>22 anos</b>	10	72	<b>499,4</b>
<b>23 anos</b>	12	72	<b>587,28</b>
<b>24 anos</b>	12	72	<b>575,28</b>
<b>25 anos</b>	11	72	<b>516,34</b>
<b>26 anos</b>	20	72	<b>918,8</b>
<b>27 anos</b>	24	72	<b>1078,56</b>
<b>28 anos</b>	18	72	<b>790,92</b>
<b>29 anos</b>	26	72	<b>1116,44</b>
<b>30 anos</b>	27	72	<b>1132,38</b>
<b>31 anos</b>	29	72	<b>1187,26</b>
<b>32 anos</b>	37	72	<b>1477,78</b>
<b>33 anos</b>	39	72	<b>1518,66</b>
<b>34 anos</b>	47	72	<b>1783,18</b>
<b>35 anos</b>	51	72	<b>1883,94</b>
<b>36 anos</b>	69	72	<b>2479,86</b>
<b>37 anos</b>	61	72	<b>2131,34</b>
<b>38 anos</b>	74	72	<b>2511,56</b>
<b>39 anos</b>	79	72	<b>2602,26</b>
<b>40 anos</b>	92	72	<b>2938,48</b>
<b>41 anos</b>	78	72	<b>2413,32</b>
<b>42 anos</b>	76	72	<b>2275,44</b>
<b>43 anos</b>	70	72	<b>2025,8</b>
<b>44 anos</b>	91	72	<b>2542,54</b>
<b>45 anos</b>	73	72	<b>1966,62</b>
<b>46 anos</b>	91	72	<b>2360,54</b>
<b>47 anos</b>	80	72	<b>1995,2</b>
<b>48 anos</b>	97	72	<b>2322,18</b>
<b>49 anos</b>	120	72	<b>2752,8</b>
<b>50 anos</b>	119	72	<b>2610,86</b>
<b>51 anos</b>	118	72	<b>2470,92</b>
<b>52 anos</b>	129	72	<b>2572,26</b>
<b>53 anos</b>	132	72	<b>2500,08</b>
<b>54 anos</b>	143	72	<b>2565,42</b>
<b>55 anos</b>	143	72	<b>2422,42</b>
<b>56 anos</b>	158	72	<b>2518,52</b>
<b>57 anos</b>	175	72	<b>2614,5</b>
<b>58 anos</b>	177	72	<b>2467,38</b>

<b>59 anos</b>	192	72	<b>2484,48</b>
<b>60 anos</b>	194	72	<b>2316,36</b>
<b>61 anos</b>	193	72	<b>2111,42</b>
<b>62 anos</b>	218	72	<b>2166,92</b>
<b>63 anos</b>	231	72	<b>2065,14</b>
<b>64 anos</b>	223	72	<b>1770,62</b>
<b>65 anos</b>	249	72	<b>1728,06</b>
<b>66 anos</b>	258	72	<b>1532,52</b>
<b>67 anos</b>	266	72	<b>1314,04</b>
<b>68 anos</b>	269	72	<b>1059,86</b>
<b>69 anos</b>	300	72	<b>882</b>
<b>70 anos</b>	281	72	<b>545,14</b>
<b>71 anos</b>	279	72	<b>262,26</b>

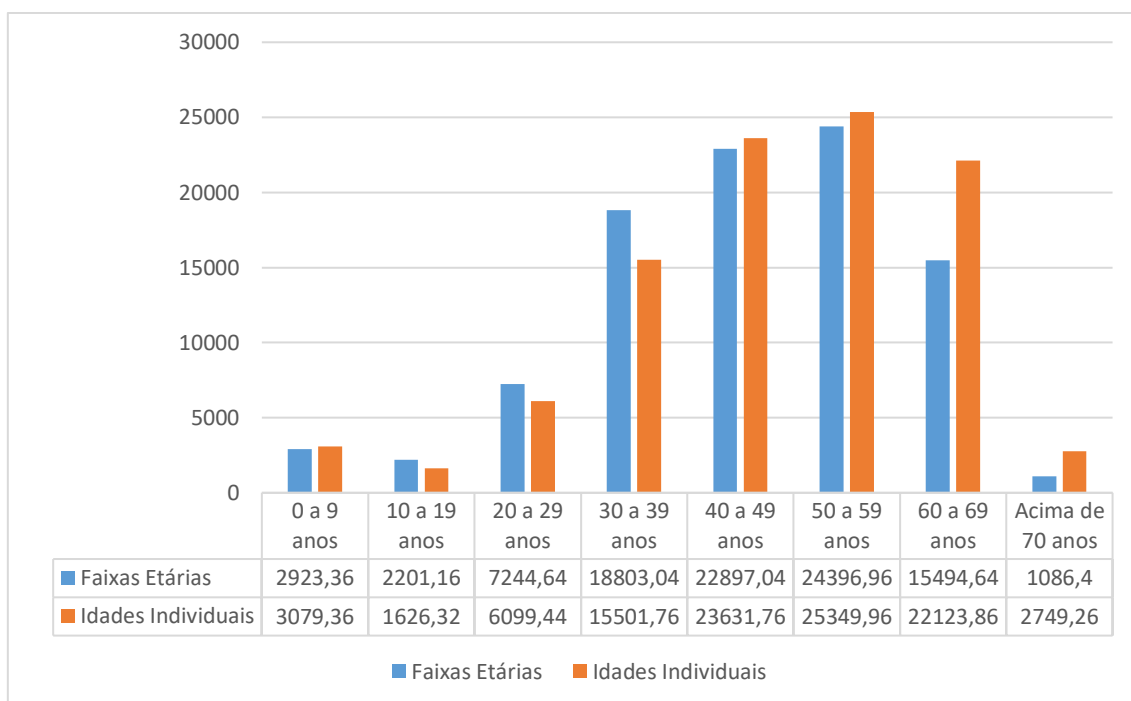
Fonte: Produção do autor

**Gráfico 2** - Gráfico comparativo dos YLLs por idade específica no Maranhão em decorrência da Covid-19 no período entre 3/2020 e 3/2022.



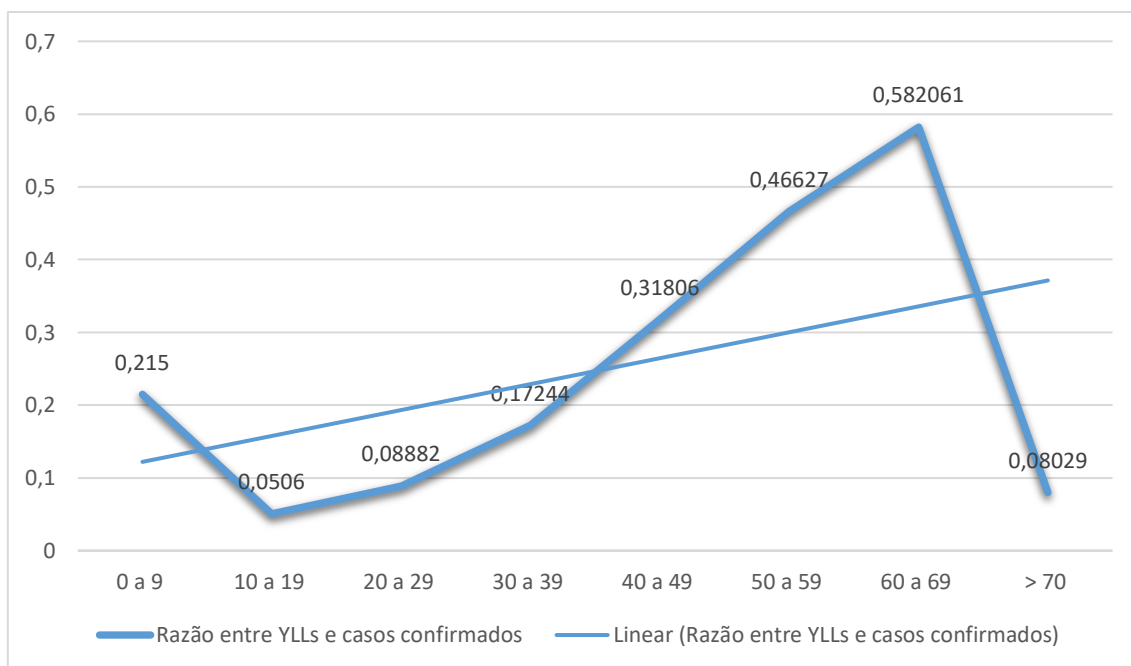
Fonte: Produção do autor.

**Gráfico 3** - Gráfico comparativo entre YLLs em decorrência da Covid-19, medidos por faixa etária e idade individual em extratos de 10 anos, no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.



Fonte: Produção do autor.

**Gráfico 4** - Gráfico comparativo entre o número de YLLs para cada caso confirmado, por faixa etária, em decorrência da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.



Fonte: Produção do autor.

### 4.3. Anos vividos com incapacidade - YLDs

A seguinte Tabela 3 relata os valores preliminares utilizados e o montante total de anos vividos com incapacidade:

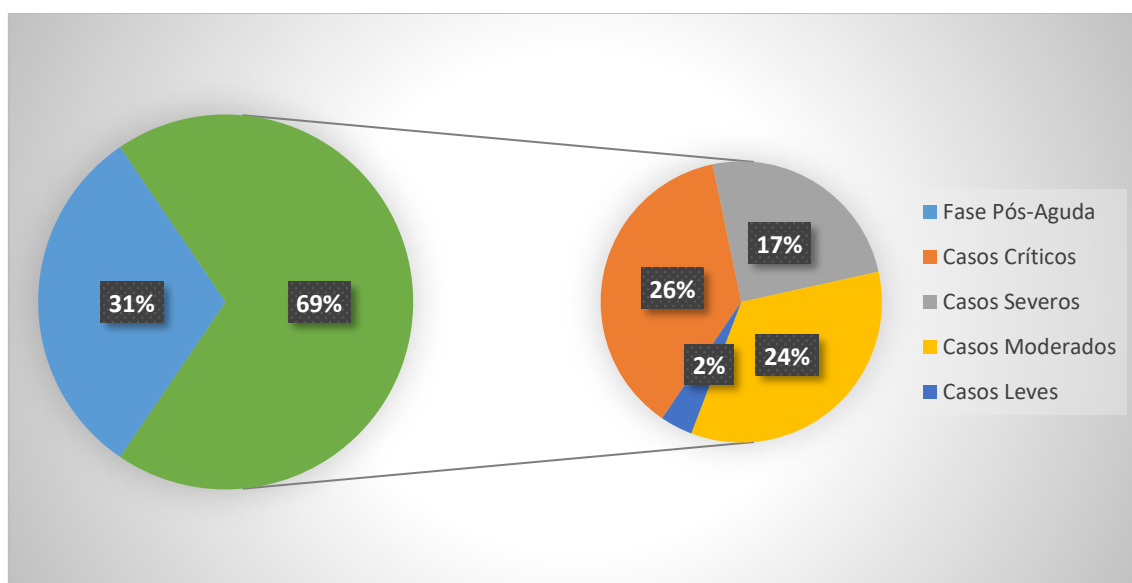
**Tabela 3** - Tabela expondo os dados empregados para o cálculo de YLDs em decorrência da Covid-19 no Maranhão no período entre 3/2020 e 3/2022.

Severidade	Frequência	Peso	Duração (em anos)	YLDs
<b>Assintomático</b>	42%	0.000	0.03833	<b>0,00</b>
<b>Leve</b>	25%	0.006	0.03833	<b>24,158421</b>
<b>Moderado</b>	27%	0.051	0.03833	<b>221,77431</b>
<b>Severo</b>	5%	0.133	0.05749	<b>160,639532</b>
<b>Crítico</b>	1%	0.655	0.08761	<b>241,120124</b>
<b>Síndrome Pós-Aguda (Longa Covid)</b>	50%	0.006	0.23061	<b>290,695205</b>
<b>Total</b>	100%	**	**	<b>938,377539</b>

Fonte: Produção do autor.

A seguir, no Gráfico 5, apresenta-se o percentual de casos subdivididos pelas causas computadas, com destaque para o percentual de casos moderados e críticos.

**Gráfico 5** - Gráfico composto expondo o total de YLDs em decorrência da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 a 3/2022, subdividido em suas várias causas componentes.



Fonte: Produção do autor.

#### 4.4. Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade – DALYs

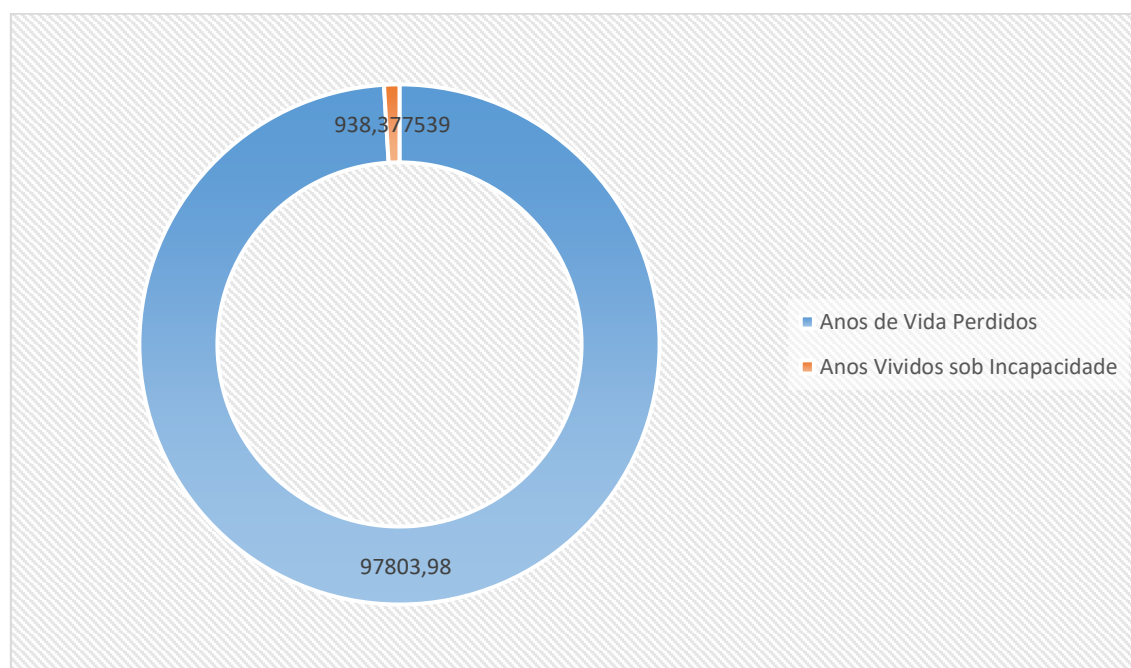
Sendo o valor do DALYs equivalente à simples soma aritmética dos YLLs e YLDs, têm-se que o total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade no estado do Maranhão no período entre 16/03/2020 e 16/03/2022 foi de 98.742,3573 (Tabela 4). Tal valor decorrente da soma dos YLLs obtidos no cálculo de anos individuais (Gráfico 6), uma vez que tal resultado pode ser considerado mais acurado. Apesar disso, o fracionamento destes YLLs em faixas etárias permite a melhor visualização deste componente em seus elementos constituintes (Gráfico 7).

**Tabela 4** - Tabela expondo a soma dos valores totais de YLLs e YLDs resultantes da Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.

YLLs	<b>97.803,98</b>
YLDs	<b>938,377</b>
DALYs	<b>98742,357</b>

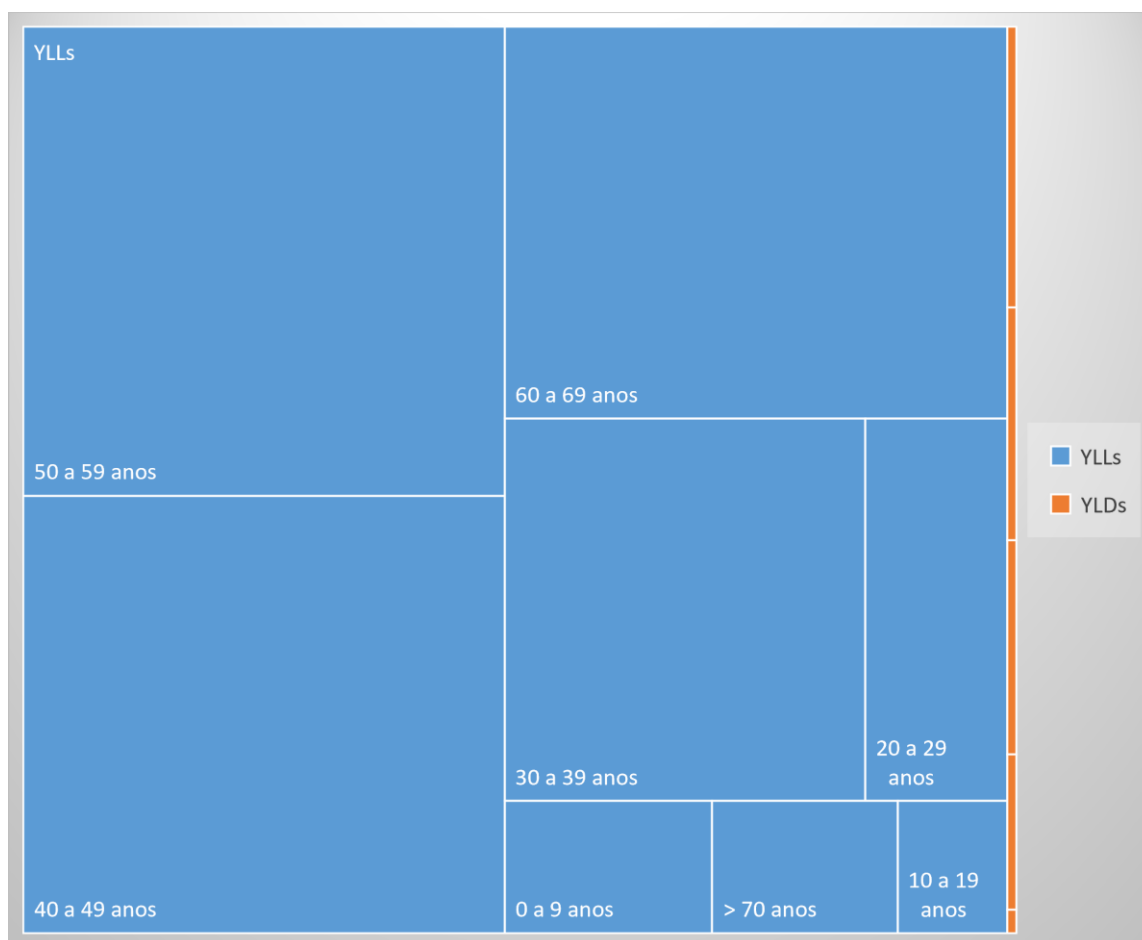
Fonte: Produção do autor.

**Gráfico 6** - Gráfico comparativo dos totais de YLLs e YLDs resultantes da Covid-19 no Maranhão no período entre 3/2020 e 3/2022.



Fonte: Produção do autor.

**Gráfico 7** - Gráfico expondo as proporções de YLLs e YLDs de diferentes causas, compondo o total de DALYs acarretado pela Covid-19 no Maranhão entre 3/2020 e 3/2022.



Fonte: Produção do autor.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Análise dos resultados

Ao todo, o valor de 97.803,98 YLLs obtidos no cálculo de idades específicas foi 2,9 % maior que naquele por faixas etárias, com a diferença por faixa etária (intervalos de 10 anos) sendo de: 5,33% a mais entre 0 e 9 anos, 35,35% a menos entre 10 e 19 anos, 18,77% a menos entre 20 e 29 anos, 21,30% a menos entre 30 e 39 anos, 3,11% a mais entre 40 e 49 anos, 3,75% entre 50 a 59 anos, 29,97% a mais entre 60 e 69 anos (22.123,86 YLLs), e 60,48% a mais para além de 70 anos (2749,26 YLLs). Tal diferença é atribuída à variabilidade do número de óbitos no interior da faixa etária, a qual aumenta de acordo

com a idade. A média de YLLs por faixa etária foi de 11.880,905 no primeiro cálculo, e 1.358,38 no segundo. Adicionalmente, a média de anos perdidos para cada óbito individual foi de 9,0108, este resultado assemelha-se ao obtido por Rommel *et al* (2021), de 9,6 YLLs por morte, e abaixo da média de 16 anos obtida por Pifaré i Arolas *et al* (2021) em um apanhado de 81 estudos buscando um somatório universal de YLLs em decorrência da Covid-19 em 2020.

A faixa etária com maior montante de YLLs em ambas estimativas foi a de 50 a 59 anos, com 25.314,1149 YLLs no período (somatório de anos individuais), seguida das faixas de 40 a 49 anos (23.608,909 YLLs), 30 a 39 anos (15.501,768 YLLs) e 60 a 69 anos (20.137,4694 YLL). Estes resultados refletem parcialmente as estimativas internacionais que classificam a faixa de 50 a 70 anos como maiores contribuintes para o total de YLLs, com cerca de 44,5% de representatividade (PIFARÉ I AROLAS *et al.*, 2021). Os extratos etários com menor número de YLLs foram de 0 a 9 (3.079,36), 10 a 19 anos (1.626,32) e 20 a 29 anos (6.099,44).

O extrato etário que registrou a menor número de anos de vida perdidos para cada caso confirmado foi o de 10 a 19 anos (também com o menor número de óbitos), com 0,0506 YLLs por caso, enquanto as idades com maior número foram as entre 60 e 69 anos, com 0,5820 YLLs por caso.

No cálculo de anos individuais, observou-se que a idade específica mais afetada foi a de 40 anos, com 2938,48 YLLs acrescidos por 92 mortes registradas. Tais variações em anos podem dever-se à conjunção entre eventos aleatórios de contágio em populações de certas idades, e do equilíbrio entre sua vulnerabilidade às manifestações clínicas severas da Covid-19 e o alto número de anos de vida que lhe restam frente à expectativa de vida média. Estudos que tenham explorado elementos de carga da Covid-19 por anos individuais não foram localizados até o momento, logo comparações neste nível não podem ser traçadas.

A população do Maranhão é estimada em 7,15 milhões em 2021 (IBGE), o que rende uma média de 0,01367 YLLs por pessoa (ou 4,99 dias perdidos), ou 1367 YLLs para cada 100 mil habitantes do estado. Este valor figura consideravelmente abaixo de demais regiões socioeconomicamente semelhantes, a exemplo dos 1998 YLLs por 100 mil habitantes na Malásia, de acordo com outro estudo situado em 2 anos da pandemia (TAN *et al.*, 2022). Também figura abaixo dos DALYs medidos em regiões severamente afetadas durante o princípio da pandemia e com alta proporção de idosos na população,

como a Itália, a qual obteve uma média de 2010 DALYs por 100 mil habitantes (NURCHIS *et al.*, 2020).

Quanto às médias dos DALYs, foram obtidos 0,01380 por pessoa (5,04 dias perdidos) ou 1380 DALYs para cada 100000 habitantes. Quanto aos YLDs, os valores são de 0,0001311 por pessoa (1,14 horas perdidas) ou 13,11 YLDs para cada 100 mil habitantes. Ao comparar os valores acima com o total de DALYs registrados no GBD 2019 para o Maranhão no período mais próximo ao da pandemia (ano de 2019), obtêm-se que o total de YLLs decorrentes da Covid-19 entre 2020 e 2022 equivale a 7,18% dos YLLs observados para todo o estado no ano anterior. Quanto aos YLDs, este valor é de 0,124%, e quanto aos DALYs, equivale a 4,676%.

O total de YLDs obtidos constitui 0,09503% do total de DALYs (99,904% de YLLs), e são 69% (647,69238 YLDs) representados pela fase aguda da Covid-19, dentro da qual as manifestações críticas da doença foram as maiores contribuintes, com 241,1201 YLDs, seguidas das fases moderadas (221,7743 YLDs) e severas (160,6395 YLDs), em sequência. O maior contribuinte individual para o componente de incapacidade foi a fase pós-aguda, com 290,695205 YLDs no período. Foram considerados aqueles casos que extrapolem a data de encerramento, desde que tenham tido origem no período de interesse.

Proporções semelhantes entre YLLs e YLDs neste contexto são vistas em diversos estudos, a exemplo de Tan *et al* (2022), com 99,5% de YLLs, e de Jo *et al* (2020), com 98,2% respectivamente. Vale mencionar que, com os diferenciais de letalidade por faixa etária, tais proporções variam de acordo com a idade, algo atestado por Jo *et al* (2020) em um estudo na Coreia do Sul no início da pandemia, no qual foi observada uma variação de 1,8% entre os YLLs e YLDs entre as idades de 0 e 30 anos, e aquelas idades acima de 80 anos (alta expectativa de vida regional).

## **5.2. Comparação com demais doenças**

A escala global da pandemia da Covid-19 afirma seu alto nível de transmissibilidade e prevalência na população em várias regiões do mundo. No entanto, para a melhor compreensão do peso desta doença na saúde pública faz-se necessária a realização de um quadro comparativo com demais doenças na região e suas respectivas cargas. Para tal, foi utilizada a base de dados interativa *GBD Compare*, disponível na página do IHME, as quantias de DALYs por 100 mil habitantes relativos às sete maiores

causas gerais de morbimortalidade no Maranhão podem ser analisados (IHME, 2019). São elas: Cardiopatias isquêmicas (1724,84 DALYs/100 mil hab.), diabetes mellitus tipo 2 (1180,25 DALYs/100 mil hab.), violência física por armas de fogo (1029 DALYs/100 mil hab.), infecções respiratórias inferiores (985,79 DALYs/100 mil hab.), complicações por parto prematuro (967,86 DALYs/100 mil hab.), encefalopatias neonatais por trauma ou asfixia (849,34 DALYs/100 mil hab.) e dor lombar (817,38 DALYs/100 mil hab.).

Através de tal comparação é possível observar que a Covid-19, no período de março de 2020 e março de 2022, figurou como a segunda maior causa de morbimortalidade no estado em relação aos elementos gerais do CID-10, atrás somente das cardiopatias isquêmicas. Observa-se também que a Covid-19 obteve 28,56% mais DALYs por parcela da população que o agregado das infecções respiratórias inferiores para o ano de 2019. Essa proporção também foi observada por WYPER *et al* (2022) em um estudo na Escócia, no qual o total de DALYs observados figurou em segundo lugar na maior e menor estimativa, atrás das cardiopatias isquêmicas para a nação em 2018. Esse relacionamento entre as duas enfermidades é promovido pelo fato de que doenças cardiovasculares preexistentes figuram como uma das mais influentes para a mortalidade por Covid-19, juntamente à hipertensão e diabetes (SSENTONGO *et al.*, 2020).

Ademais, a Covid-19, enquanto doença comunicável (do trato respiratório inferior), ultrapassou por ampla margem as sete doenças transmissíveis de maior morbimortalidade no Maranhão em 2019 no quesito DALYs/100 mil habitantes. São elas, por etiologia: *Pneumococcus* (607,52 DALYs/100000 hab.), *Influenza* (191,96 DALYs/100000 hab.), Vírus Sincicial Respiratório (182,04 DALYs/100000 hab.), *Shigella* (66,07 DALYs/100000 hab.), *Rotavirus* (59,87 DALYs/100000 hab.), Entamoeba (35,95 DALYs/100000 hab.), *Norovirus* (33,99 DALYs/100000 hab.). Tais dados decorrem igualmente do *GBD Compare* de para 2019 (IHME, 2019).

Observa-se que Covid-19 obteve 2,27 (227,15%) vezes mais DALYs por 100 mil habitantes que as doenças pneumocócicas (de agente etiológico a bactéria *Streptococcus pneumoniae* ou *Pneumococcus*) e 7,18 (718,89%) vezes mais DALYs por 100 mil habitantes que as infecções gripais (de agente etiológico os vírus *Influenza*). Observa-se assim que o vírus Sars-Cov-2 e suas diversas variantes de preocupação se destacam por sua alta capacidade de infligir danos à saúde pública. Vale lembrar que durante o percurso da pandemia de Covid-19, estratégias de mitigação de infecções como higiene e distanciamento social levaram à redução global da transmissibilidade de

diversas doenças comunicáveis, o que pode resultar em uma discrepância mais pronunciada de morbimortalidade entre os anos de 2020 e 2022 (KITANO, 2020).

### 5.3. Análise metodológica e do contexto atual de pesquisa na temática

A metodologia empregada para este estudo levou em consideração a riqueza de dados disponíveis para a doença na região e o apoio teórico da literatura vigente, objetivando analisar e gerar dados representativos dos impactos diretos da Covid-19 enquanto doença infecciosa na população do Maranhão.

No momento são raros os estudos que mensurem a carga da Covid-19 na população geral e em longos períodos de tempo. Estudos situados no contexto brasileiro são em maioria referentes ao início da pandemia, tais como Silva *et al* (2020), utilizado como referência metodológica para este trabalho, que observou 498,1 DALYs (216,02 DALYs por 100 mil habitantes) entre os profissionais de enfermagem no Brasil de 20 de março a 5 de maio de 2020. Outros estudos nacionais na temática seguem o caráter de revisões bibliográficas e artigos de discussão, como o de Campos *et al* (2020), o qual propõe a utilização de estudos de carga de doença da Covid-19 para o auxílio a ações de saúde na pandemia. Não foram encontrados estudos de carga de doença da Covid-19 situados no Maranhão, com as publicações disponíveis tratando da caracterização epidemiológica no estado ou municípios, como a de Dos Santos Almeida *et al* (2020) que apontou o padrão de aumento vertiginoso dos casos confirmados entre os meses de março e abril de 2020.

A perspectiva de estudo da Covid-19 e suas sequelas enquanto fator de risco para doenças futuras, assim como a carga psicológica do período da pandemia, é de difícil averiguação no presente momento, frente ao pouco tempo desde o ápice da pandemia e à alta volubilidade da doença. Este ângulo pode ser observado em certos estudos nacionais tais como Ferreira da Mata *et al* (2021) e Pereira *et al* (2021), em revisões bibliográficas que pontuaram grandes impactos da pandemia na saúde mental de jovens e profissionais da saúde, respectivamente. No entanto, no momento não existem suficientes estudos, nacionais ou internacionais, de carga da Covid-19 que incluam impactos além da morbimortalidade diretamente causada pela doença para a discussão deste componente.

O presente trabalho possui certas divergências metodológicas em comparação com diversos estudos que compõem a literatura. A principal e mais significativa de tais divergências faz-se com Vieira *et al* (2021), e Mitra *et al* (2020), relativa à idade limite

para o cálculo de YLLs, determinada aqui como uma aproximação da expectativa de vida média do estado no ano de 2021, enquanto os referidos autores usam o ponto arbitrário de 80 anos para tal cálculo. A presente utilização da expectativa de vida estimada para 2021 como idade limite é justificada pela ausência de tábuas completas de mortalidade e expectativa de vida para o Maranhão no período de interesse (2020 a 2022), uma vez que, com o último censo do IBGE conduzido em 2010, tais informações estão obsoletas.

Sabe-se que a utilização da idade limite para estudos de carga de doenças como a expectativa de vida prevista para o ano de 2050 é uma prática atualmente empregada pela OMS (MATHERS, 2020). Entretanto nesse estudo foi adotada a metodologia do GBD 2019, considerando as expectativas de vida das regiões analisadas, juntamente com a não utilização de pesos por idade específica e taxas de desconto. O elemento da idade é de grande importância no cálculo de YLLs, especialmente no contexto da Covid-19, uma vez que, como foi diretamente atestado nos estudos como o de Nurchis et al (2020) e Jo et al (2020), as idades acima de 70 anos constituem os grupos mais proporcionalmente afetados em termos de mortalidade absoluta. Devido a isso, no presente estudo, apenas 58,81% dos óbitos por Covid-19 no Maranhão foram considerados para o cálculo de YLLs. Tal proporção pode acarretar divergências em caso de alteração metodológica, por exemplo, com uma idade limite de 80 anos a quantia de óbitos considerados passa a ser 78,7%. É debatível se a utilização de um limite arbitrário é apropriada para a medição de YLLs em doenças de pronunciada letalidade nas idades avançadas, ou se a manutenção de uma metodologia rígida e menos passiva de alteração frente ao aumento global nas expectativas de vida é preferível.

Outro fator de divergência aqui observado foi a não divisão dos resultados para ambos os sexos, algo empregado pela grande maioria dos artigos visitados, como em Jo et al (2020) que estimou 47,66% mais YLDs em mulheres (155,2) que em homens (105,1), e 27,89% mais YLLs entre homens (1274,3) que em mulheres (996,4) na Coréia do Sul entre 20 de janeiro e 24 de abril de 2020. Nestes estudos, os YLLs e YLDs foram divididos em cálculos distintos em vista as diferentes expectativas de vida, número de casos, vulnerabilidade à casos severos e mortalidade entre os dois sexos. Este fator corresponde à uma porção significativa do cálculo de DALYs, e apesar da utilidade do mesmo, não pôde ser adequadamente empregado no presente trabalho em função da falta de dados demográficos acerca da população por sexo e extrato etário, atualizadas para o período recente, no Maranhão. Estudos futuros, localizados após o lançamento dos

resultados do mais recente censo do IBGE, poderão gerar resultados mais estratificados nesse aspecto.

A utilização dos pesos de incapacidade nesse trabalho, elemento fundamental no cálculo de YLDs, foi derivada dos valores ditados pelos pesos absolutos aplicados a doenças respiratórias inferiores segundo a versão de 2019 do GBD segundo Salomon *et al* (2015) e Haagsma *et al* (2015). Estes pesos, por consequência, também foram empregados por diversos autores, a exemplo de Rommel *et al* (2021) e Singh *et al* (2021) (como citado na seção de métodos), no entanto esse estudo diverge destes acima no emprego de um peso de incapacidade distinto para a fase pós-aguda da Covid-19.

A utilização do peso 0,009, correspondente aos sintomas leves, foi resultado de uma pesquisa acerca dos sintomas mais comumente encontrados na fase pós-aguda. A ampla diversidade e variabilidade de estados de saúde que compõe a sintomatologia da longa Covid-19 é atestada por Al-Aly, Xie e Bowe (2021), em um estudo de caracterização multidimensional, segundo estes autores, a severidade da fase pós-aguda exhibe proporcionalidade direta em relação à severidade da fase aguda, mas que a frequência de tal manifestação é no momento desconhecida.

Sendo assim, e com estudos apresentando tamanha variação de frequências entre 4,7% a 80%, neste trabalho foi assumida uma frequência provisória de 50% e o peso de incapacidades leve (0,009), uma vez que casos leves e moderados compõe a manifestação usual da Covid-19, e incertezas abundam acerca da terminologia e caráter dos casos de sintomas do pós-infecção (CABRERA MARTIMBIANCO *et al.*, 2021). É objetivo imediato de futuros estudos de análise clínica e de caracterização sintomatológica da Covid-19 a determinação dos tipos de sequelas e suas implicações à saúde a longo prazo da população afetada.

A utilização do elemento estatístico dos intervalos de confiança (IC) é comumente notada nos estudos de carga observados, uma vez que os mesmos geralmente lidam com bases de dados de diferentes metodologias de aquisição, como em comparações entre países ou macrorregiões (WYPER *et al.*, 2021). Neste trabalho não foi incorporada esta medida, pois os dados utilizados, de casos confirmados e número de óbitos, partem apenas da Secretaria de Estado e Saúde do Maranhão.

## 5 CONCLUSÃO

O presente trabalho objetivou providenciar uma primeira estimativa da carga de doença da Covid-19 no Maranhão para um amplo período de 2 anos. Para tal, foram agrupados dados epidemiológicos e demográficos do estado, foi realizado um comparativo entre as morbimortalidades da Covid-19 e de demais doenças, e foi tangido o estado atual de pesquisas sobre carga global de doenças no âmbito nacional.

Os dados observados a partir do cumprimento dos objetivos acima atestam, em grau fino, a altíssima significância clínica da Covid-19 à saúde pública no Maranhão no período analisado, tratando-se da segunda maior causa geral de morbimortalidade, e mais influente doença transmissível no estado dentro da década de 2020 em recorde. Dentro e fora do contexto da pandemia de Covid-19 que abalou o mundo nos últimos anos, o impacto desta enfermidade trará reverberações a longo prazo, uma vez que sua ampla gama de sequelas diretas e indiretas continuarão a afligir o público, em certa magnitude, mesmo após o controle da doença e suas variantes, exigindo o devido preparo dos sistemas de saúde.

Outro importante fato evidenciado neste trabalho é a grande escassez de estudos de carga de doença da Covid-19 em âmbito nacional e as dificuldades por ela geradas quanto à obtenção e interpretação de informações sobre dados valores. Notavelmente, os pesos utilizados aqui para o cálculo de YLDs tem embasamento nos aportes metodológicos da década passada, e no modesto corpo de pesquisas sobre a temática acumulado desse o princípio da pandemia. Sendo assim, foram necessariamente feitas diversas suposições acerca do comportamento da doença em larga escala, como a colocação dos pesos de incapacidade relativos às doenças respiratórias inferiores das últimas edições do GBD, para uma doença cujo alcance é, em vários casos, sistêmico. Tais incertezas são compartilhadas com toda a literatura disponível no momento, tornando a determinação da natureza exata da Covid-19, e a magnitude (pesos de incapacidade) de suas sequelas a longo prazo um tópico de fundamental importância para estudos futuros na área.

## REFERÊNCIAS

ALKODAYMI, Mohamad Salim, *et al.* Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X22000386>. Acesso em: maio de 2022.

AL-OSAIL, Aisha M.; AL-WAZZAH, Marwan J. The history and epidemiology of Middle East respiratory syndrome corona virus. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40248-017-0101-8>. Acesso em: maio de 2021.

ANGELO, Jussara Rafael. Conceitos básicos em epidemiologia. São José dos Campos, 2011. Disponível em: [http://www.dpi.inpe.br/geocxnets/wiki/lib/exe/fetch.php?media=wiki:branches:epidemiologia\\_jussara.pdf](http://www.dpi.inpe.br/geocxnets/wiki/lib/exe/fetch.php?media=wiki:branches:epidemiologia_jussara.pdf). Acesso em: julho de 2021.

AQUINO, Estela ML et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. suppl 1, p. 2423-2446, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/4BHTCFF4bDqq4qT7WtPhvYr/abstract/?lang=pt>. Acesso em: junho de 2021.

BARRETO-VIEIRA, Debora Ferreira et al. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 116, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/VLGypm7qSsBtQn7ym5jHzhG/abstract/?lang=en>. Acesso em: maio de 2021.

BERNADINHO, Fabiane Blanco Silva, *et al.* Perfil epidemiológico de crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de escopo. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/Lcg68KckZNLhxmtSMKBnHyK/abstract/?lang=pt>. Acesso em: abril de 2022.

BHATRAJU, Pavan K. *et al.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2012-2022, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a covid-19: versão 1. **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**. 2020. Disponível em: [https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Acur\\_cia\\_dos\\_testes\\_para\\_COVID\\_19\\_1586558625.pdf.pdf](https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Acur_cia_dos_testes_para_COVID_19_1586558625.pdf.pdf). Acesso em: julho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. **Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada**. Brasília, 2020. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo\\_clinico\\_covid-19\\_atencao\\_especializada.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf). Acesso em: março de 2022.

CABRERA MARTIMBIANCO, Ana Luiza, *et al.* Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. **International journal of clinical practice**. 75.10, e14357. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.14357>. Acesso em: março de 2022.

CAMPOS, Mônica Rodrigues et al. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csp/a/bHbdPzJBQxfwkwKWYnhccNH/abstract/?lang=pt>. Acesso em: dezembro de 2021.

CARFI, Angelo; ROBERTO, Bernabei e FRANCESCO, Landi. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **Jama**. 2020. 603-605. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351/>. Acesso em: abril de 2022.

CASAS, Galván C. et al. Classification of the cutaneous manifestations of Covid-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **British Journal of Dermatology**. V. 183 issue 1. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.19163>. Acesso em: junho de 2021.

CHEN, Can, *et al.* The epidemiological and radiographical characteristics of asymptomatic infections with the novel coronavirus (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221000278>. Abril de 2022.

CHEN, Mengyu et al. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: a meta-analysis and systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 415-422, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221000266>. Acesso em: junho de 2021.

CHEN, Tao *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **bmj**, v. 368, 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091>. Acesso em: abril de 2022.

CIARAMBINO, Tiziana; PARA, Ombretta; GIORDANO, Mauro. Immune system and COVID-19 by sex differences and age. **Women's Health**, v. 17, p. 17455065211022262, 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17455065211022262>. Acesso em: junho de 2021.

DE ALENCAR, Jonny Regis Melo; TAUMATURGO, Idna de Carvalho Barros. A importância da utilização de exames radiológicos no diagnóstico da Covid-19 The importance of the use of radiological tests in the diagnosis of Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 66545-66554, 2021. Disponível em: [https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as\\_sdt=0%2C5&q=ALENCAR%2C+TAUMATURGO+2021&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=ALENCAR%2C+TAUMATURGO+2021&btnG=). Acesso em: junho de 2021.

DEB, Pragyana et al. The effect of containment measures on the COVID-19 pandemic. **Social Science Research Network**. 2020. Disponível em: The Effect of Containment Measures on the Covid-19 Pandemic by Pragyana Deb, Davide Furceri, Jonathan D. Ostry, Nour Tawk :: SSRN. Acesso em: maio de 2021.

DEL RIO, Carlos; COLLINS, Lauren F.; e MALLANI, Preeti. Long-term health consequences of COVID-19. **Jama**. 2020. 1723-1724. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2771581>. Acesso em: maio de 2022.

DI LORENZO, Giuseppe; DI TROLIO, Rossella. Coronavirus disease (COVID-19) in Italy: analysis of risk factors and proposed remedial measures. **Frontiers in medicine**, v. 7, p. 140, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00140/full>. Acesso em: maio de 2021.

DONG, Yuanyuan, *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. **Pediatrics**. 145.6. 2020. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/6/e20200702/76952/Epidemiology-of-COVID-19-Among-Children-in-China>. Acesso em: abril de 2022.

DOS SANTOS ALMEIDA, Joelson, *et al.* Epidemiological characterization of COVID-19 cases in Maranhão: a brief analysis. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**. 6. 2020. Disponível em: [https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10477/pdf\\_1](https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10477/pdf_1). Acesso em junho de 2022.

FERREIRA DA MATA, Luciana Regina, *et al.* Daily lives of university students in the health area during the beginning of the Covid-19 pandemic in Brazil. **Investigación y Educación en Enfermería**. 39.3. 2021. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-53072021000300007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-53072021000300007). Acesso em: junho de 2022.

FERREIRA, Margarida Glórias, *et al.* Sintomas e características clínicas de indivíduos com infecção por SARS-CoV-2 em seguimento domiciliário. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. 38.3, 270-7. 2022. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/13243>. Acesso em: março de 2022.

GARCIA, Leila Posenato; DUARTE, Elisete. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/B7HqzhTnWCvSXXrGd7CSjhm/>. Acesso em: junho de 2021.

GAUTIER, J. F., & RAVUSSIN, Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. **Obesity**. 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Yann-Ravussin/publication/340369894\\_A\\_New\\_Symptom\\_of\\_COVID-19\\_Loss\\_of\\_Taste\\_and\\_Smell/links/5ee9c67ba6fdcc73be82b511/A-New-Symptom-of-COVID-19-Loss-of-Taste-and-Smell.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Yann-Ravussin/publication/340369894_A_New_Symptom_of_COVID-19_Loss_of_Taste_and_Smell/links/5ee9c67ba6fdcc73be82b511/A-New-Symptom-of-COVID-19-Loss-of-Taste-and-Smell.pdf). Acesso em: abril de 2022.

GIACOMELLI, Andrea, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. **Clinical infectious diseases**. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/889/5811989>. Acesso em: abril de 2022.

GOMES, C. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences** , 2(3). Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/172>. Acesso em: maio de 2021.

GRENDENE, Camila Senedese, *et al.* Coronavírus (covid-19): história, conhecimento atual e sequelas de longo prazo. **Revista Corpus Hippocraticum**. 1.1. 2021. Disponível em: <http://189.112.117.16/index.php/revista-medicina/article/view/451>. Acesso em: março de 2022.

HAAGSMA, Juanita A., *et al.* Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. **Population health metrics**. 13.1, 1-15. 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12963-015-0042-4>. Acesso em: março de 2022.

HUANG, Xiaoyi *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. **Archives of Iranian medicine**, v. 23, n. 4, p. 268-271, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271601/>. Acesso em: abril de 2022.

HULSWIT, R. J. G.; DE HAAN, C. A. M.; BOSCH, B.-J. Coronavirus spike protein and tropism changes. **Advances in virus research**, v. 96, p. 29-57, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300434>. Acesso em: maio de 2021.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2021.

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). **GBD Compare**. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2019. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em: abril de 2022.

Institute for Mental Health Metric and Evaluation. **Covid-19 Projections**. 2022. Disponível em: <https://covid-19.healthdata.org/global?view=cumulative-deaths&tab=trend>. Acesso em: junho de 2022.

ISAC, Cassia. The Challenge of Teaching Amidst Covid-19 in Brazil. **International Conference on Ineractive Colaborative Learning**. 2021. Pp 199-206. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-68201-9\\_21](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-68201-9_21). Acesso em: abril de 2022.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/9ZYsW44v7MXqvzPQm66hhD/?format=html&lang=pt>. Acesso em: abril de 2022.

JANGRA, Sonia *et al.* SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 7, p. e283-e284, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00068-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00068-9/fulltext). Acesso em: maio de 2021.

JO, Min-Woo, *et al.* The burden of disease due to COVID-19 in Korea using disability-adjusted life years. **Journal of Korean medical Science**. 35.21. 2020. Disponível em: <https://synapse.koreamed.org/articles/1146048?viewtype=pubreader>. Acesso em: junho de 2022.

KIM, Yoonjung, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. **BMC infectious diseases**. 1-12. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-022-07062-6>. Acesso em: maio de 2022.

KITANO, Taito. The estimated burden of 15 vaccine-preventable diseases from 2008 to 2020 in Japan: A transition by the COVID-19 pandemic. **Journal of Infection and Chemotherapy**. 27.10, 1482-1488. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X21001835>. Acesso em junho de 2022.

LIPPI, Giuseppe; MATTIUZZI, Camilla; HENRY, Brandon M. Updated picture of SARS-CoV-2 variants and mutations. **Diagnosis**, v. 9, n. 1, p. 11-17, 2022. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dx-2021-0149/html>. Acesso em: maio de 2021.

MACIEL, Ethel Leonor Noia, *et al.* COVID-19 em crianças, adolescentes e jovens: estudo transversal no Espírito Santo, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/Gysjt6sXRLK6TMdSMLkYBCP/abstract/?lang=pt>. Acesso em: abril de 2022.

MARTINS, M. V. et al. COVID-19: valores preditos e estratégia de testagem. **HIGEIA-Revista Científica da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias**, p. 19-28, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ipcb.pt/handle/10400.11/7516>. Acesso em: junho de 2022.

MATHERS, C. D., LOPEZ A. D., e MURRAY C. J. L. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. **Global burden of disease and risk factors**. Washington: IBRD. 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11808> A 323 (2006). Acesso em: fevereiro de 2022.

MATHERS, Colin D. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. **Archives of Public Health**, v. 78, n. 1, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-020-00458-3>. Acesso em: fevereiro de 2022.

MATHERS, Colin D. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. **Archives of Public Health**. 1-13. 2020. Disponível em: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-020-00458-3>. Acesso em: junho de 2022.

MITRA, Amal K. et al. Potential years of life lost due to COVID-19 in the United States, Italy, and Germany: an old formula with newer ideas. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 12, p. 4392, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/12/4392>. Acesso em: maio de 2022.

MORENO-PÉREZ, Oscar, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. **Journal of Infection**. 82.3, 378-383. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445321000098>. Acesso em: março de 2022.

MURRAY, Christopher JL; LOPEZ, Alan D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 349, n. 9064, p. 1498-1504, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673696074922>. Acesso em: maio de 2021.

NALBANDIAN, Ani, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature medicine**. 2021. 601-615. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>. Acesso em: abril de 2022.

NUNES, Maria Diniz. Perfil epidemiológico das malformações congênitas em recém-nascidos no estado do Tocantins no período de 2004 a 2008. 2010. 109 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)**. Universidade de Brasília, Brasília, 2010. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/8410>. Acesso em: junho de 2021.

NURCHIS, Mario Cesare, *et al.* Impact of the burden of COVID-19 in Italy: results of disability-adjusted life years (DALYs) and productivity loss. **International journal of environmental research and public health**. 17.12, 4233. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345321/>. Acesso em: maio de 2022.

Organização Mundial da Saúde. (2020). Timeline: WHO's COVID-19 response. <Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>.>. Acesso em: maio de 2021.

Organização Mundial da Saúde. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. 2022. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines). Acesso em: junho de 2022.

Organização Mundial da Saúde. Timeline: WHO's COVID-19 response. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#event-126>. Acesso em: junho de 2022.

Organização Mundial da Saúde. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019. **Department of Data and Analytics**. 2020. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gh2019\\_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gh2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7). Acesso em: abril de 2022.

OZONO, Seiya *et al.* SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21118-2>. Acesso em: Acesso em: junho de 2021.

PAN, Lei *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. **The American journal of gastroenterology**, v. 115, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172492/>. Acesso em: abril de 2022.

PAYNE, Susan. Family coronaviridae. **Viruses**, p. 149, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149805/>. Acesso em: junho de 2021.

PEREIRA, Ana Cláudia Costa, *et al.* O agravamento dos transtornos de ansiedade em profissionais de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**. 4.2, 4094-4110. 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/25537>. Acesso em: junho de 2022.

PETERSEN, Marie Weinreich, *et al.* The impact of the Covid-19 pandemic on mental and physical health in Denmark—a longitudinal population-based study before and during the first wave. **BMC public health**. 21.1, 1-10. 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-021-11472-7>. Acesso em: Maio de 2022.

PIFARRÉ I AROLAS, Héctor, *et al.* Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. **Scientific reports**. 11.1, 1-6. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83040-3>. Acesso em: maio de 2022.

RIDDELL, Shane et al. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. **Virology journal**, v. 17, n. 1, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01418-7>. Acesso em: junho de 2021.

RITCHIE, Hannah, *et al.* Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. **Our World in Data**. 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Acesso em: junho de 2022.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J., *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>. Acesso em: abril de 2022.

ROMMEL, Alexander et al. The COVID-19 disease burden in Germany in 2020: Years of life lost to death and disease over the course of the pandemic. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 118, n. 9, p. 145, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212397/>. Acesso em: abril de 2022.

ROMMEL, Alexander, *et al.* The COVID-19 disease burden in Germany in 2020: years of life lost to death and disease over the course of the pandemic. **Deutsches Ärzteblatt International**. 118.9, 145. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212397/>. Acesso em: março de 2022.

SALOMON, Joshua A., *et al.* Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. **The Lancet Global Health**. 3.11, e712-e723. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X15000698>. Acesso em: março de 2022.

SCHÄFER, Alexandra et al. Antibody potency, effector function, and combinations in protection and therapy for SARS-CoV-2 infection in vivo. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 3, 2021. Disponível em: <https://rupress.org/jem/article/218/3/e20201993/211549/Antibody-potency-effector-function-and>. Acesso em: abril de 2022.

Secretaria do Estado e Saúde do Maranhão. (2020). Boletins COVID-19 – 2020. Disponível em: Boletins COVID-19 – 2020 – Portal da Secretaria de Estado da Saúde (saude.ma.gov.br). Acesso em: abril de 2022.

Secretaria do Estado e Saúde do Maranhão. (2021). Boletins COVID-19 – 2021. Disponível em: Boletins COVID-19 – 2021 – Portal da Secretaria de Estado da Saúde (saude.ma.gov.br). Acesso em: abril de 2022.

Secretaria do Estado e Saúde do Maranhão. (2022). Boletins COVID-19 – 2022. Disponível em: Boletins COVID-19 – 2022 – Portal da Secretaria de Estado da Saúde (saude.ma.gov.br). Acesso em: abril de 2022.

SENATORE, Vincenzo et al. Indoor versus outdoor transmission of SARS-COV-2: environmental factors in virus spread and underestimated sources of risk. **Euro-Mediterranean journal for environmental integration**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41207-021-00243-w>. Acesso em: junho de 2021.

SILVA, Roberto Carlos Lyra da et al. Carga da infecção pelo SARS-CoV-2 entre os profissionais de enfermagem no Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/ys6CR56yXkJB9JxpLxytq7y/abstract/?lang=pt>. Acesso em: março de 2022.

SIMÕES E SILVA, Ana Cristina; OLIVEIRA, Eduardo A.; MARTELLI JR, Hercílio. Coronavirus disease pandemic is a real challenge for Brazil. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 268, 2020. Disponível em: Frontiers | Coronavirus Disease Pandemic Is a Real Challenge for Brazil | Public Health (frontiersin.org). Acesso em: junho de 2021.

SINGH, Balbir B. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) due to the direct health impact of COVID-19 in India, 2020. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06505-z>. Acesso em: junho de 2021.

SINGH, Balbir B., *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) due to the direct health impact of COVID-19 in India, 2020. **Scientific reports** 12.1, 1-8. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06505-z>. Acesso em: março de 2022.

SINHA, Neeraj; BALAYLA, Galit. Bateria sequencial de testes para COVID-19 para maximizar o valor preditivo negativo antes de operações. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 47, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/P3rkBwbK9M886sjbLB8tGzk/?format=html&lang=pt>. Acesso em: junho de 2021.

SOUZA, Carlos Dornels Freire de et al. Evolução espaçotemporal da letalidade por COVID-19 no Brasil, 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/bBv9xVPJX3YqFXftJvxGcYq/?format=html&lang=pt>. Acesso em: julho de 2021.

SSENTONGO, Paddy, *et al.* Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-

- analysis. **PloS one**. 15.8, e0238215. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845926/>. Acesso em: junho de 2022.
- TAN, LeeAnn, *et al.* Estimating the COVID-19 mortality burden over two full years of the pandemic in Malaysia. **The Lancet Regional Health–Western Pacific**. 22. 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(22\)00071-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(22)00071-2/fulltext). Acesso em: maio de 2022.
- TESARKOVA, Klara Hulikova. Demographic aspects of the COVID-19 pandemic in Italy, Spain, Germany, and South Korea. **Geogr CGS**, v. 125, n. 2, p. 139-70, 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Klara-Hulikova-Tesarkova/publication/342073579\\_Demographic\\_aspects\\_of\\_the\\_COVID-19\\_pandemic\\_in\\_Italy\\_Spain\\_Germany\\_and\\_South\\_Korea/links/5f09ff4fa6fdcc4ca45e5a6c/Demographic-aspects-of-the-COVID-19-pandemic-in-Italy-Spain-Germany-and-South-Korea.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Klara-Hulikova-Tesarkova/publication/342073579_Demographic_aspects_of_the_COVID-19_pandemic_in_Italy_Spain_Germany_and_South_Korea/links/5f09ff4fa6fdcc4ca45e5a6c/Demographic-aspects-of-the-COVID-19-pandemic-in-Italy-Spain-Germany-and-South-Korea.pdf). Acesso em: julho de 2021.
- VAIRA, Luigi A. et al. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. **The Laryngoscope**, v. 130, n. 7, p. 1787-1787, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237238/>. Acesso em: abril de 2022.
- VAN DOREMALEN, Neeltje et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973>. Acesso em: julho de 2021.
- VAN KESSEL, Sophie AM, *et al.* Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. **Family practice**. 159-167. 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/fampra/article/39/1/159/6322429>. Acesso em: maio de 2022.
- VIEIRA, André et al. Years of life lost by COVID-19 in Portugal and comparison with other European countries in 2020. **BMC public health**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021. Disponível em: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11128-6>. Acesso em: julho de 2021.
- VINER, Russell M., *et al.* Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. **Archives of disease in childhood**. 106.8, 2021. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/106/8/802.abstract>. abril de 2022.
- WANG, Zhongliang et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 769-777, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176772/>. Acesso em: abril de 2022.
- WARDEH, Maya; BAYLIS, Matthew; BLAGROVE, Marcus SC. Predicting mammalian hosts in which novel coronaviruses can be generated. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21034-5>. Acesso em: julho de 2021.
- WATSON, Oliver J., *et al.* Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309922003206>. Acesso em: junho de 2022.

WEISSLEDER, Ralph et al. COVID-19 diagnostics in context. **Science translational medicine**, v. 12, n. 546, p. eabc1931, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/scitranslmed.abc1931>. Acesso em: julho de 2021.

WURTZER, Sebastien et al. Several forms of SARS-CoV-2 RNA can be detected in wastewaters: implication for wastewater-based epidemiology and risk assessment. **Water Research**, v. 198, p. 117183, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004313542100381X>. Acesso em: julho de 2021.

WYPER, Grant, *et al.* Burden of disease methods: a guide to calculate COVID-19 disability-adjusted life years. **International Journal of Public Health**. 4. 2021. Disponível em: <https://www.ssph-journal.org/articles/10.3389/ijph.2021.619011/full>. Acesso em: junho de 2022.

XIE, Yan; BOWE, Benjamin; AL-ALY, Ziyad. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status. **Nature communications**. 12.1, 1-12. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26513-3>. Acesso em: junho de 2022.

YANG, Shu et al. Early estimation of the case fatality rate of COVID-19 in mainland China: a data-driven analysis. **Annals of translational medicine**, v. 8, n. 4, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049028/>. Acesso em: julho de 2021.

YUKI, K., FUJIOJI, M., KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology**, 215, p.108427. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162030262X>. Acesso em: abril de 2022.

ZHOU, Zhuo et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. **Cell host & microbe**, v. 27, n. 6, p. 883-890. e2, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302444>. Acesso em: julho de 2022.