

## **COVID-19: SAZONALIDADE E FATORES CLIMÁTICOS**

Ana Isabel Ribeiro<sup>1</sup>

Cláudia Jardim Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>EPIUnit - Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

Os vírus respiratórios influenza e coronavírus SARS-CoV são exemplos de vírus que não são viáveis em temperaturas e humidades elevadas, normalmente características de estações do ano mais quentes (1-3). Assim, também é questionado o comportamento do coronavírus SARS-CoV-2 em relação às mudanças do clima ao longo do ano.

É importante frisar que existem diferentes fatores que moldam o aparecimento de uma doença transmissível, nomeadamente as características do agente infeccioso, do hospedeiro e do meio ambiente. Indiscutivelmente, estes três fatores têm um papel fundamental na ocorrência de uma infeção. Neste capítulo exploramos o papel dos fatores ambientais, em particular, as características do ambiente físico no aparecimento das doenças infecciosas, como é o caso da doença por coronavírus - COVID-19.

### **O papel das condições ambientais na transmissão do SARS-CoV-2: mecanismos e evidência experimental**

A variação sazonal dos fatores ambientais como a temperatura, a precipitação, a exposição solar e a humidade, bem como outros fatores abióticos não climáticos (por exemplo, a salinidade da água e o pH), afetam a abundância, a sobrevivência e a virulência dos agentes infecciosos. Todos estes fatores influenciam a transmissão do agente infeccioso para novos hospedeiros, particularmente aqueles que são transmitidos através de aerossóis, gotículas ou fómites (objetos nos quais o agente infeccioso poderá ser depositado e transmitido) (4, 5).

No caso do coronavírus SARS-CoV-2, a transmissão ocorre maioritariamente de forma direta de pessoa para pessoa através de gotículas aquando da respiração, fala, tosse ou espirro de uma pessoa infetada. Estas gotículas poderão ser inaladas ou atingir diretamente a boca, o nariz ou os olhos de um indivíduo que se encontre na sua

proximidade, sensivelmente, até um a dois metros (6, 7). Os investigadores também têm estudado a possibilidade de a transmissão poder ocorrer através de partículas respiratórias de tamanho mais reduzido do que as gotículas, chamadas aerossóis (8, 9). Os aerossóis podem pairar no ar por mais tempo e percorrer uma distância maior e, deste modo, infetar pessoas que estejam situadas para além dos dois metros de distância física (10, 11). Em situações do quotidiano, já se verificaram surtos de COVID-19 em atividades realizadas por tempo prolongado em espaços fechados que se encontravam sobrelotados e onde as condições de ventilação não eram adequadas. Nestas circunstâncias especiais, a transmissão por aerossóis é apontada como uma das principais causas de transmissão (12-14). Além disso, este vírus é igualmente passível de ser contraído de forma indireta, se as gotículas expelidas pelo infetado forem depositadas em objetos ou superfícies, contaminando-os, e deste modo infetarem outros indivíduos que toquem nesses mesmos locais e levem, instintivamente, as mãos à cara dando acesso privilegiado à entrada do vírus no organismo (6). As diferentes formas de transmissão do SARS-CoV-2 influenciam a sobrevivência do vírus. O meio ambiente determina a sua capacidade de transmissão, visto que este não se consegue replicar fora de células vivas (3), ou seja, a sua viabilidade é influenciada pelas características ambientais, tais como, por exemplo, a radiação ultravioleta, a temperatura e a humidade até que este encontre um hospedeiro suscetível, no qual poderá assegurar o seu ciclo de replicação. Assim, é essencial compreender por quanto tempo o coronavírus SARS-CoV-2 é viável nas partículas respiratórias, superfícies ou objetos até entrar em contacto com o novo hospedeiro.

Um estudo experimental publicado no *The New England Journal of Medicine* avaliou a estabilidade, tanto em superfícies como em aerossóis, dos coronavírus SARS-CoV e SARS-CoV-2. Neste estudo, o coronavírus SARS-CoV-2 manteve-se detetável em superfícies de plástico até 72 horas, em aço inoxidável até 48 horas, em cartão até 8 horas e em cobre até 4 horas, numa temperatura entre os 21°C e os 23°C e com uma humidade relativa de 40%. Nestas condições experimentais, verificou-se que a sobrevivência do SARS-CoV-2 foi superior nas superfícies de plástico (6,8 horas) e aço inoxidável (5,6 horas) comparativamente com as superfícies de cobre (3,5 horas) e cartão (0,8 horas). Em aerossóis, o SARS-CoV-2 manteve-se viável durante o decorrer da

experiência (3 horas) (15). No entanto, num outro estudo experimental efetuado nos Estados Unidos da América, o vírus permaneceu viável em aerossóis durante 16 horas (16). Contudo, é importante ressaltar que as condições em que foram criadas estas nanopartículas - através de nebulizadores - não refletem as condições normais de produção de aerossóis durante a tosse ou os espirros (6).

Além disso, é importante frisar que os resultados do estudo apenas documentam o comportamento do SARS-CoV-2 numa estreita margem de condições ambientais. Por exemplo, a temperaturas de 30°C ou 40°C, o coronavírus MERS-CoV e outros coronavírus veterinários, como o vírus da gastroenterite transmissível (GET) e o vírus da hepatite murina (VHM), veem a sua persistência visivelmente reduzida, enquanto a temperaturas de 4°C os coronavírus GET e VHM podem persistir até 28 dias (17). As variações na viabilidade de outros coronavírus fundamentam a necessidade de analisar o comportamento do novo coronavírus SARS-CoV-2 em diferentes condições ambientais, de forma a perceber como a sua sobrevivência fora de um hospedeiro poderá influenciar a sua disseminação.

Assim, um estudo publicado no *The Lancet Microbe* revelou que o SARS-CoV-2 é sensível ao calor após ter verificado que, a uma temperatura de 4°C, o vírus mantém-se detetável durante 14 dias, enquanto que a uma temperatura de 70°C apenas se encontra detetável por 5 minutos. Além da análise do comportamento do SARS-CoV-2 a diferentes temperaturas, foi verificada a estabilidade do vírus, em diferentes superfícies, a uma temperatura de 22°C e com uma humidade relativa de 65%. O plástico e o aço inoxidável foram novamente as superfícies em que o vírus foi detetado por um período mais extenso (7 dias), comparativamente com superfícies lisas, como vidro e notas monetárias (4 dias); madeira tratada e tecido (2 dias); bem como papel de impressão e lenços de papel (3 horas) (18).

Um outro estudo realizado na Austrália também verificou o comportamento do SARS-Cov-2 em três temperaturas distintas - 20°C, 30°C e 40°C - com uma humidade relativa de 50%. À temperatura de 20°C, o vírus era detetável após 28 dias em materiais como o vidro, o aço inoxidável, o vinil e as notas monetárias feitas de papel ou polímero, enquanto que no algodão não foi detetada a presença do vírus após 14 dias. À temperatura de 30°C, o vírus é detetável até 21 dias em notas de papel; até 7 dias em

aço inoxidável, vidro, ou notas de polímero; e detetável até 3 dias no vinil e no algodão. À temperatura de 40°C, foi verificada a maior redução do tempo em que o vírus é detetável nas superfícies, tendo a duração de 24 horas para o algodão e de 48 horas para os restantes materiais analisados. É importante ressaltar que esta experiência laboratorial foi realizada num ambiente sem exposição à radiação ultravioleta. Visto que a exposição à radiação ultravioleta diminui a viabilidade do SARS-CoV-2 (19, 20), as interpretações destes resultados devem ser cautelosas.

Apesar dos resultados das experiências laboratoriais serem condicionados pelas características bem controladas do ambiente, o que não reflete necessariamente as variações inerentes que ocorrem no meio ambiente no dia-a-dia, é perceptível que determinados ambientes favorecem a viabilidade do SARS-CoV-2. Deste modo, é fundamental notar a importância de uma correta limpeza dos objetos e das superfícies potencialmente atingidas pelo vírus, especialmente superfícies manuseadas por inúmeras pessoas, de forma a eliminar a presença do vírus. Para além desta prática, é essencial assegurar uma certa distância física (aproximadamente um a dois metros), principalmente de indivíduos que demonstrem ter algum sintoma da doença respiratória. Lavar as mãos com frequência, expirar ou tossir para um lenço de utilização única ou adequadamente em direção ao cotovelo fletido, são também boas práticas de forma a quebrar a cadeia de transmissão do vírus (6, 21).

### **Variação sazonal da infeção e o papel dos fatores climáticos**

Visto que os vírus são organismos obrigatoriamente intracelulares e, portanto, necessitam de um hospedeiro de forma a obter todas as moléculas necessárias à sua replicação, estes terão de resistir a fatores ambientais no trajeto para novos hospedeiros. Esta particularidade pode assim influenciar a presença de vírus em determinadas alturas do ano. As doenças infecciosas podem ter ciclos sazonais - anuais ou plurianuais (por exemplo, a cada dois anos) - determinados pela transmissão sazonal e pelo número de hospedeiros suscetíveis (5). Por exemplo, anualmente, durante o inverno, há um maior número de casos de influenza e outras infeções respiratórias. Esta intensificação está normalmente associada ao comportamento da população durante

os meses mais frios onde, por norma, é habitual passar mais tempo em ambientes fechados. A baixa humidade do ar interior e a maior proximidade das pessoas nesses espaços poderá contribuir para a contínua transmissão destas infeções respiratórias (22, 23).

Um estudo realizado em Edimburgo investigou a associação entre fatores ambientais e a sazonalidade de alguns vírus que causam infeções no sistema respiratório. Esse estudo verificou que vírus não encapsulados - por exemplo, os rinovírus e os adenovírus - encontram-se presentes durante todo o ano, com alguma variação sazonal. Já os vírus encapsulados têm uma sazonalidade mais demarcada com predominância no inverno, com a exceção dos vírus parainfluenza que apresentam maior propensão para as temperaturas mais elevadas. Ou seja, a variação dos fatores climáticos poderá prever o declínio, no verão, de alguns vírus respiratórios em regiões temperadas como Edimburgo (24). Na mesma linha de pensamento, levanta-se a questão de que o novo coronavírus SARS-CoV-2 venha a ter um comportamento sazonal semelhante aos vírus respiratórios encapsulados, com preferência para temperaturas e humidades mais baixas e, como tal, ser mais sensível a aumentos da temperatura devido ao seu envelope (25).

No Irão, verificou-se que as províncias com as maiores taxas de infeção por SARS-CoV-2 são aquelas que possuem uma humidade relativa baixa, baixa intensidade do vento e reduzida radiação solar (26). Alguns estudos apontam que as altas temperaturas típicas do verão no hemisfério norte poderão ajudar, em parte, a reduzir a transmissão do SARS-CoV-2 (27-29). Outros estudos também apontam a temperatura como um determinante do número de casos de infeção por SARS-CoV-2, com temperaturas mais baixas facilitando um crescente número de casos de infeção (30-32). Uma maior incidência de COVID-19 foi verificada em países com baixas temperaturas e baixa humidade comparativamente a países com o cenário oposto (27-29).

Os autores Hannah McClymont e Wenbiao Hu verificaram, através de uma revisão da literatura, a relação da transmissão da COVID-19 com alguns fatores climáticos como a temperatura, a humidade, a velocidade do vento e a precipitação. Dos dezoito estudos que encontraram uma associação significativa entre a temperatura e a incidência de COVID-19, onze desses estudos reportaram uma correlação negativa e sete uma

correlação positiva. Foi verificado ainda que apenas três estudos não encontraram uma associação significativa. Em relação à humidade, os autores averiguaram que quatro estudos não encontraram uma associação significativa entre a humidade e a COVID-19, no entanto, quatro estudos verificaram uma associação positiva e seis uma associação negativa. Em relação aos fatores climáticos, como a precipitação ou a intensidade do vento, a associação não é consistente entre os estudos (33).

Nos primeiros meses da pandemia, a maior incidência de casos foi registada no hemisfério norte, principalmente nos continentes asiático e europeu, no Médio Oriente e nos Estados Unidos da América. Porém, é também possível verificar que o SARS-CoV-2 se encontra presente um pouco por todo o mundo, mesmo em zonas quentes onde também têm sido registados casos - apesar de em números não tão elevados (34). Quando comparados vários países afetados pela epidemia é possível verificar que aqueles que possuem um clima relativamente quente e húmido apresentam menor transmissão da doença, independentemente das condições socioeconómicas do país (35).

Também foram divulgadas projeções que apoiam a desaceleração da transmissão do SARS-CoV-2 em condições ambientais extremas de calor, frio ou humidade (34). Um outro estudo suíço investigou a influência da variação sazonal na transmissão do novo coronavírus no hemisfério norte: os resultados exploratórios apontam para a possibilidade de, após vários anos, o SARS-CoV-2 tornar-se sazonal, como acontece com os outros coronavírus. Contudo, o estudo reforça igualmente a possibilidade de ocorrer um novo pico de infeções nas estações mais frias (36). Contudo, à data da escrita do capítulo ainda não existe evidência científica para afirmar que o SARS-CoV-2 terá uma sazonalidade mais demarcada numa determinada altura do ano (37, 38). Todavia, existem também outros estudos que indicam a não existência de uma associação entre os fatores climáticos e a transmissão do vírus SARS-CoV-2, como já referido anteriormente, havendo uma maior influência das intervenções de saúde pública no controlo da epidemia (39, 40).

A similaridade existente entre a viabilidade dos coronavírus SARS-CoV e SARS-CoV-2, em superfícies e em aerossóis, levanta também questões em relação à atividade viral do SARS-CoV-2 vir a ser reduzida com a chegada das temperaturas mais amenas (15).

Estudos realizados, acerca do surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS), em 2002, pelo coronavírus SARS-CoV, indicam que os aspetos ambientais estão correlacionados com a incidência de casos de SARS (34). Apesar destas semelhanças, existem claras diferenças entre a epidemia de SARS e a epidemia de COVID-19, as quais podem estar relacionadas com uma maior quantidade de SARS-CoV-2 nas vias respiratórias superiores e com a possibilidade de o vírus poder ser transmitido mesmo quando as pessoas são assintomáticas (7).

É de extrema importância ressaltar que, a nível mundial, os exemplos acima mencionados não são observados em períodos temporais coincidentes. Diferentes regiões geográficas apresentam fatores climáticos característicos. Estas diferenças podem influenciar a incidência da doença tal como o período em que esta ocorre(4). Por exemplo, o vírus influenza apresenta padrões sazonais anuais muito típicos em áreas do globo com clima temperado e padrões menos acentuados nas regiões tropicais (2).

### **Efeitos indiretos das estações do ano e dos fatores climáticos**

Apesar de haver a possibilidade de a variação nos fatores climáticos de estação para estação influenciar a trajetória da pandemia, é necessário não esquecer que a transmissão deste vírus é influenciada por diversos outros fatores sazonais que moldam a propagação do vírus e que as variações nos fatores climáticos, por si só, não serão suficientes para reduzir a incidência de casos de COVID-19 (41).

Assim, os fatores abióticos podem igualmente modificar a suscetibilidade do hospedeiro às doenças infecciosas. Por exemplo, durante o inverno, a população encontra-se menos exposta à luz solar. Consequentemente, a síntese de vitamina D poderá ser reduzida devido à menor exposição à luz ultravioleta. Visto que a vitamina D é responsável pela modulação das respostas imunes inatas e adaptativas, a imunidade do hospedeiro é alterada, contribuindo assim para uma maior suscetibilidade do hospedeiro às doenças infecciosas no período de inverno (42, 43).

A mobilidade sazonal dos indivíduos também poderá influenciar o aparecimento de infeções. Por exemplo, os padrões sazonais de surtos de sarampo são normalmente observados durante o início de um novo ano escolar. Nessa época do ano, o número de

casos de sarampo aumenta devido às novas interações e deslocações de crianças, ao contrário do que é observado durante as férias escolares (44). No caso da COVID-19, a época de dezembro poderá ter contribuído para uma maior disseminação do vírus dado o incremento das deslocações de turismo e lazer, bem como ao maior relacionamento social típico da época (45).

As alterações climáticas globais verificadas nos últimos anos também contribuem para a modificação da biodiversidade e, portanto, moldam as interações entre plantas, animais e seres humanos. Essas modificações podem alterar os mecanismos de transmissão de doenças, o que pode contribuir para o aparecimento de novas infecções na população e também para o (re)aparecimento de algumas doenças infecciosas (22, 46).

Contudo, por vezes, diferentes áreas geográficas que exibem características climáticas semelhantes apresentam diferentes padrões de incidência da doença. Estas diferenças poderão estar relacionadas com outros aspetos sociais e físicos característicos de determinadas localidades. Por exemplo, quando observamos os ambientes típicos de áreas urbanas, verificamos que estas possuem um conjunto de características que poderão influenciar a ocorrência das doenças infecciosas na população, nomeadamente a densidade populacional, a organização espacial, a mobilidade e a heterogeneidade socioeconómica da população (47). Os espaços físicos e sociais presentes nos centros urbanos podem facilitar a ocorrência das doenças infecciosas, visto que ambientes densamente povoados promovem uma maior interação entre pessoas, aumentando potencialmente o número de possíveis indivíduos suscetíveis. De facto, um estudo realizado no Irão verificou que uma maior densidade populacional contribuía significativamente para o aumento do surto da COVID-19 (26).

Em conclusão, as variações sazonais das interações sociais e do comportamento do hospedeiro, a mudança do número de hospedeiros suscetíveis e a abundância do vetor, as alterações na imunidade do próprio hospedeiro, assim como as variações no desenvolvimento, sobrevivência e virulência dos agentes infecciosos, alteram a

incidência das doenças infecciosas, o que faz com que as interações entre o ser humano e os agentes infecciosos variem ao longo do ano (22, 43).

Um aprofundamento do conhecimento das variações sazonais e do papel dos fatores climáticos pode ajudar os profissionais de saúde pública a melhorar os atuais sistemas de vigilância (tendo por base a evolução em tempo real da doença), a identificar zonas geográficas de maior risco, bem como a prever futuras epidemias ou pandemias e, conseqüentemente, a estabelecer medidas de prevenção e controlo atempadas, como confinamentos e campanhas de vacinação (5, 43). Além disso, é necessário continuar a preparar os sistemas de saúde para futuras ondas de novos casos, visto que o comportamento do SARS-CoV-2 não é ainda totalmente conhecido (36).

Em todo o caso, até ao momento não existe uma ligação diretamente causal confirmada entre os fatores climáticos e a incidência do SARS-CoV-2. Por isso, e uma vez que a propagação do vírus não depende somente dos fatores climáticos, será a implementação de um conjunto de medidas preventivas (como as que já foram elucidadas ao longo do capítulo) que previsivelmente virá a ter maior impacto na atenuação da curva epidémica.

## Bibliografia

1. Yuan J, Yun H, Lan W, Wang W, Sullivan SG, Jia S, et al. A climatologic investigation of the SARS-CoV outbreak in Beijing, China. *Am J Infect Control*. 2006;34(4):234-236.
2. Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3645-3646.
3. Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus. *Adv Virol*. 2011;2011:734690.
4. Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci*. 2006;273(1600):2541-50.
5. Martinez ME. The calendar of epidemics: Seasonal cycles of infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2018;14(11):e1007327.
6. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 66*. World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200326-sitrep-66-covid-19.pdf>. [Acedido a 21 de fevereiro, 2021].
7. Public Health England. COVID-19: epidemiology, virology and clinical features 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-background-information/wuhan-novel-coronavirus-epidemiology-virology-and-clinical-features>. [Acedido a 21 de fevereiro, 2021].
8. National Academies of Sciences E, Medicine. *Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Proceedings of a Workshop—in Brief*. Shelton-Davenport M, Pavlin J, Saunders J, Staudt A, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2020. 18 p.
9. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730.
10. Lednicky JA, Lauzardo M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020;100:476-482.
11. Nissen K, Krambrich J, Akaberi D, Hoffman T, Ling J, Lundkvist Å, et al. Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards. *Sci Rep*. 2020;10(1):19589.
12. Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, Boerstra A, Buonanno G, Dancer SJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event. *Indoor Air*. 2021;31(2):314-323.
13. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(12):1665-1671.
14. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P, et al. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *medRxiv*. 2020:2020.04.16.20067728.
15. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.

16. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2168-2171.
17. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):246-251.
18. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e10.
19. Schuit M, Ratnesar-Shumate S, Yolitz J, Williams G, Weaver W, Green B, et al. Airborne SARS-CoV-2 Is Rapidly Inactivated by Simulated Sunlight. *J Infect Dis*. 2020;222(4):564-71.
20. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis*. 2020;222(2):214-222.
21. Direção-Geral da Saúde. Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Limpeza e desinfeção de superfícies em estabelecimentos de atendimento ao público ou similares. 2020. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0142020-de-21032020-pdf.aspx>. [Acedido a 21 de fevereiro, 2021].
22. Altizer S, Dobson A, Hosseini P, Hudson P, Pascual M, Rohani P. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecol Lett*. 2006;9(4):467-484.
23. Nelson KE. Epidemiology of Infectious Disease: General Principles. In: Nelson KE, Williams CM. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. 3 ed: Jones & Bartlett Learning; 2014. p. 19-44.
24. Price RHM, Graham C, Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors. *Sci Rep*. 2019;9(1):929. Published 2019 Jan 30.
25. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16(1):69. Published 2019 May 27.
26. Ahmadi M, Sharifi A, Dorosti S, Jafarzadeh Ghouschi S, Ghanbari N. Investigation of effective climatology parameters on COVID-19 outbreak in Iran. *Sci Total Environ*. 2020;729:138705.
27. Wang J, Tang K, Feng K, Lin X, Lv W, Chen K, et al. Impact of temperature and relative humidity on the transmission of COVID-19: a modelling study in China and the United States. *BMJ Open*. 2021;11(2):e043863.
28. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011834. Published 2020 Jun 1.
29. Meyer A, Sadler R, Faverjon C, Cameron AR, Bannister-Tyrrell M. Evidence That Higher Temperatures Are Associated With a Marginally Lower Incidence of COVID-19 Cases. *Front Public Health*. 2020;8:367. Published 2020 Jul 10.
30. Kassem AZE. Does Temperature Affect COVID-19 Transmission? *Front Public Health*. 2020;8(934).
31. Roy I. The role of temperature on the global spread of COVID-19 and urgent solutions [published online ahead of print, 2020 Nov 19]. *Int J Environ Sci Technol (Tehran)*. 2020;1-20.

32. Sil A, Kumar VN. Does weather affect the growth rate of COVID-19, a study to comprehend transmission dynamics on human health. *Journal of Safety Science and Resilience*. 2020;1(1):3-11.
33. McClymont H, Hu W. Weather Variability and COVID-19 Transmission: A Review of Recent Research. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):396. Published 2021 Jan 6.
34. Araujo MB, Naimi B. Spread of SARS-CoV-2 Coronavirus likely to be constrained by climate. *medRxiv*. 2020:2020.03.12.20034728.
35. Iqbal MM, Abid I, Hussain S, Shahzad N, Waqas MS, Iqbal MJ. The effects of regional climatic condition on the spread of COVID-19 at global scale. *Sci Total Environ*. 2020;739:140101.
36. Neher RA, Dyrdak R, Druelle V, Hodcroft EB, Albert J. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20224. Published 2020 Mar 16.
37. Audi A, Allbrahim M, Kaddoura M, Hijazi G, Yassine HM, Zaraket H. Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will COVID-19 Follow Suit? *Front Public Health*. 2020;8:567184. Published 2020 Sep 15.
38. Engelbrecht FA, Scholes RJ. Test for Covid-19 seasonality and the risk of second waves. *One Health*. 2021;12:100202.
39. Yao Y, Pan J, Liu Z, et al. No association of COVID-19 transmission with temperature or UV radiation in Chinese cities. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000517. Published 2020 May 7.
40. Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2020;192(21):E566-E573.
41. Luo W, Majumder MS, Liu D, Poirier C, Mandl KD, Lipsitch M, et al. The role of absolute humidity on transmission rates of the COVID-19 outbreak. *medRxiv*. 2020:2020.02.12.20022467.
42. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886.
43. Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:127-143.
44. Klinkenberg D, Hahne SJM, Woudenberg T, Wallinga J. The Reduction of Measles Transmission During School Vacations. *Epidemiology*. 2018;29(4):562-570.
45. Sun Z, Thilakavathy K, Kumar SS, He G, Liu SV. Potential Factors Influencing Repeated SARS Outbreaks in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1633. Published 2020 Mar 3.
46. Keesing F, Belden LK, Daszak P, Dobson A, Harvell CD, Holt RD, et al. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*. 2010;468(7324):647-652.
47. Dalziel BD, Kissler S, Gog JR, Viboud C, Bjørnstad ON, Metcalf CJE, et al. Urbanization and humidity shape the intensity of influenza epidemics in U.S. cities. *Science*. 2018;362(6410):75-79.