



Trabalho de Conclusão de Curso

**Fatores de risco para mortalidade por COVID-19  
no Brasil**

Gabriela Soares Rech

2 de junho de 2021

**Gabriela Soares Rech**

## **Fatores de risco para mortalidade por COVID-19 no Brasil**

Trabalho de Conclusão apresentado à comissão de Graduação do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Estatística.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Bielefeldt Leotti

Porto Alegre  
Maio de 2021

Gabriela Soares Rech

## Fatores de risco para mortalidade por COVID-19 no Brasil

Este Trabalho foi julgado adequado para obtenção dos créditos da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso em Estatística e aprovado em sua forma final pela Orientadora e pela Banca Examinadora.

Orientadora: \_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Vanessa Bielefeldt Leotti, UFRGS  
Doutora pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis, UFRGS  
Doutor pela Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG

Porto Alegre  
Maio de 2021

*Dedico este trabalho aos meus amados avós: nonno Darcy (in memoriam) e nonna Ignês (in memoriam), vô Sergio (in memoriam) e vó Noeli.*

Os meus sinceros sentimentos a todas as vítimas da COVID-19 e seus familiares.

## Agradecimentos

Não poderia deixar de agradecer primeiro aqueles que fizeram o possível e impossível para que esse sonho se tornasse realidade, aos meus maiores amores, meus pais Suelí Noelí e Claudir José. Vocês foram os melhores pais que eu poderia ter, tenho muita sorte e orgulho em ser filha de vocês. Muito obrigada por toda dedicação, amor e carinho. Espero que um dia eu possa retribuir tudo que fizeram e ainda fazem por mim. Amo muito vocês!

À minha epidemiologista favorita, minha inspiração, o melhor presente que eu ganhei. Mana Rafaela, não tenho palavras para descrever o quanto sou grata por tudo, por estar do meu lado em toda essa trajetória, por não deixar eu desistir, por todos os abraços, por me acolher em Porto Alegre, estar junto na primeira vitória e por sempre chorar nos momentos difíceis. Juntas sempre seremos mais fortes! Te amo muito! Obrigada também por me dar um irmão e uma sobrinha canina. Augusto, gratidão por ser esse cunhado atencioso e sempre disposto a me ajudar. E claro, por fazer o melhor hambúrguer. A pequena Hakuna por estar sempre feliz ao me ver.

Aos meus familiares, especialmente aos meus queridos avós. Vô Sergio, nonnô Darcy e nonna Ignês sei que mesmo distante vocês estão comemorando comigo essa vitória. Vó Noeli, obrigada por todo amor, carinho e por todas as orações. A minha pequena, prima Ana Carolina, por trazer mais alegria a nossa família. Ao meu primo Rodrigo, por toda a amizade desde a infância.

A todos os professores que tive nessa caminhada, especialmente a minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Vanessa Leotti. Obrigada por toda compreensão, por toda ajuda, paciência, atenção, por todo conhecimento compartilhado e por qualificar o meu trabalho.

Aos professores Juliana Hilgert e Fernando Hugo por todo incentivo, apoio e todos ensinamentos.

À Bruna e Juliana pela amizade desde o início da graduação. Obrigada por todos os momentos na UFRGS, por me aguentarem todos esses anos e por assistirem Star Wars comigo. Ao Maicon e Franciele por sempre aceitarem os convites aleatórios. À Aline, Renan, Lincon, Maitê e Giulia por toda parceria e todos os colegas que estiveram junto nessa etapa.

Aos colegas do Hospital Moinhos de Vento, em especial aos Projetos Donors, UTIs, Impacto MR e Pesquisa Clínica. Aos estatísticos Natalia Giordani e Daniel Sganzerla por todos ensinamentos e auxílio.

À Rosa da Rosa por toda parceria no trabalho, amizade, por deixar meus dias mais leves e por sempre me ouvir.

Às minhas amigas Roberta, Giovanna, Bruna e Kimberlly por todos esses anos

de amizade. Obrigada por estarem sempre presente mesmo longe.

À Pituca e Micaela, que são as melhores doguínas que eu poderia ter.

À UFRGS pelo ensino público e de qualidade.

# Resumo

**Introdução:** A pandemia da COVID-19 tem efeitos avassaladores no Brasil e alta mortalidade. No Brasil até o dia 17 de maio de 2021 já constavam 435.751 óbitos. É importante que as novas notificações sejam acompanhadas diariamente para compreender os novos cenários epidemiológicos com vistas aos cuidados em saúde, planejamento governamental e orientações à população. Ressalta-se a importância de conhecer quais os fatores de risco para saber a gravidade da doença, sua evolução e identificar os grupos mais suscetíveis. **Objetivo:** Estimar o efeito dos fatores associados ao tempo até a mortalidade de indivíduos com COVID-19 no Brasil. **Métodos:** Foram utilizados dados secundários de uma coorte, com observações de data do primeiro sintoma a partir de 17 de fevereiro de 2020, até 05 de abril de 2020, com todos os brasileiros que apresentaram alguma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Para este trabalho, foram considerados casos confirmados da COVID-19. As análises utilizadas foram o modelo hierárquico e regressão de Cox, com as estimativas do *hazard ratio* e o intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** O tempo mediano dos primeiros sintomas até a evolução foi de 15 dias. No modelo final, observa-se que os fatores associados principais foram: idade igual ou superior a 80 anos HR: 3,11 (3,05; 3,18), uso de suporte ventilatório invasivo HR: 2,11 (2,03; 2,19) e a doença hepática com HR: 1,33 (1,24; 1,43). **Conclusão:** É importante que se direcionem esforços para a criação de estratégias, subsidiadas por evidências científicas para o controle da pandemia da COVID-19 e de apoio, com medidas preventivas adequadas, a esses grupos populacionais específicos, evitando o aumento dos casos de mortalidade.

**Palavras-Chave:** SARS-CoV-2, Análise de Sobrevivência, Modelo de Cox, Brasil.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Referencial teórico</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>SARS-CoV-2</b>	<b>15</b>
2.1.1	Sistemas de notificação dos casos da COVID-19	22
2.1.2	SIVEP-Gripe	23
<b>2.2</b>	<b>Análise de Sobrevivência</b>	<b>25</b>
<b>2.3</b>	<b>Estimador de Kaplan-Meier</b>	<b>27</b>
<b>2.4</b>	<b>Modelo de Regressão de Cox</b>	<b>27</b>
<b>2.5</b>	<b>Modelos Hierárquicos</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Conclusão</b>	<b>44</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>44</b>
	<b>Apêndice</b>	<b>55</b>
<b>A</b>	<b>Códigos</b>	<b>56</b>
<b>B</b>	<b>Gráficos</b>	<b>56</b>
<b>C</b>	<b>Tabelas</b>	<b>58</b>

## Lista de Figuras

Figura 3.1: Modelo Hierárquico . . . . .	32
Figura 4.1: Distribuição dos casos confirmados da COVID-19 por unidade de federação no Brasil. . . . .	33
Figura 4.2: Distribuição da taxa por 100.000 habitantes dos casos confirmados da COVID-19 por unidade de federação no Brasil. . . . .	34
Figura 4.3: Semana Epidemiológica dos Primeiros Sintomas no Brasil - número de óbitos. . . . .	34
Figura 4.4: Curva de sobrevida estimada dos casos de COVID-19, SIVEP-Gripe 2020-21. . . . .	37

## Lista de Tabelas

Tabela 4.1: Características sociodemográficas e clínicas dos casos de COVID-19, SIVEP-Gripe 2020-21. . . . .	36
Tabela 4.2: Modelos ajustados . . . . .	39

# 1 Introdução

Em dezembro de 2019 surgiram em Wuhan, na China, diversos casos de pneumonia sem causa conhecida. Através do sequenciamento imparcial das amostras dos casos detectados, um novo vírus foi descoberto e nomeado de  $\beta$ -ciclotron. A partir de então, um novo coronavírus foi isolado de células epiteliais das vias aéreas humanas e denominado SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19, transmissível entre humanos e que apresentou rápida disseminação e contaminação (Zhu et al., 2020). Desde o primeiro caso da nova pandemia, o mundo enfrenta uma emergência de saúde pública (Mellan et al., 2020). Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o mais alto nível de alerta da OMS, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional (WHO, 2020).

No Brasil, as primeiras medidas de controle de infecção foram lançadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil em 22 de janeiro de 2020. A partir de então, foi lançada a primeira Portaria nº 188 publicada no Diário Oficial da União do Ministério da Saúde em 03 de fevereiro de 2020 declarando emergência em saúde pública de importância nacional (Brasil, 2020a). Outrossim, na Portaria nº 356 publicada em 11 de março de 2020 estabeleceu mais medidas de enfrentamento para o combate do vírus, recomendando o isolamento domiciliar para indivíduos com sintomas e suspeita da COVID-19 (Brasil, 2020b). As primeiras iniciativas realizadas pelo governo foram a suspensão de eventos turísticos, suspensão de aulas e home office em São Paulo e Rio de Janeiro, reforço no Programa Mais Médicos, capacitações em laboratórios para testes SARS-CoV-2 e ampliação de leitos de UTI.

Mundialmente já foram confirmados 161.513.458 casos, com 3.352.109 mortes do novo coronavírus até 15 de maio de 2021 (WHO, 2021b). Nesta mesma data, o Brasil que é um dos países mais afetados pela pandemia já está com 15.519.525 casos confirmados e 432.628 óbitos segundo o Ministério da Saúde por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) sendo um dos países com maior número de casos, mesmo sendo subnotificados (Brasil, 2021g). Foi realizada a estimativa do número real de casos até o dia 20 de abril de 2020 com o número de óbitos notificados no país, conforme a OMS. Estima-se que o número verdadeiro de casos foi cerca de 11 vezes maior do que os atualmente informados, indicando uma falta de conhecimento da verídica situação do Brasil (Prado et al., 2020).

Uma importante ferramenta para o monitoramento das principais ações necessárias são as avaliações das curvas epidêmicas (Rafael et al., 2020). O panorama brasileiro revela que quando o número de novos casos e óbitos passou a diminuir de forma consistente, estados que haviam adotado políticas de distanciamento físico

rígidas ou medianamente rígidamente reduziram o grau de rigor das medidas com o objetivo de evitar danos econômicos e sociais desnecessários. Além disso, a retomada de atividades econômicas, sociais e culturais ocorreu em um contexto no qual outras medidas preventivas deveriam ser rigorosamente mantidas e amplamente adotadas como o uso obrigatório de máscaras e protocolos de higienização, por exemplo, o que diminuiria o risco de uma segunda onda. Entretanto, não foi isso o que aconteceu, pois as medidas preventivas não foram fielmente seguidas, somadas as festividades que aumentaram as aglomerações (Moraes, 2021). No Brasil, apesar das recomendações da OMS, relatórios do Ministério da Saúde e das secretarias estaduais e municipais de saúde, há baixa adesão ao uso de equipamentos de proteção individual e isolamento social por parte da população. Em virtude dessa problemática o país tornou-se o epicentro da epidemia na América Latina (Oliveira et al., 2021). Desde então o Brasil já enfrentou a sua segunda onda com altíssimos níveis de contaminação, elevada internação hospitalar, de terapia intensiva e de mortalidade, assim como houve a descoberta de novas variantes. Em 20 de fevereiro de 2021 foi registrado pelo Ministério da Saúde 204 casos de variantes da SARS-CoV-2, e assim surge uma outra preocupação com o aumento dos riscos de reinfecção pelo vírus com a nova linhagem. Pesquisadores preveem uma terceira onda com elevados índices, possivelmente maiores do que a segunda (Brasil, 2021f).

Estima-se que 80% dos indivíduos infectados são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves, mas 20% dos indivíduos infectados ficam gravemente doentes e 2–5% morrem. Sabe-se que os homens são infectados com mais frequência do que as mulheres, e os idosos e pacientes com comorbidades têm maior probabilidade de desenvolver doenças mais graves (Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020a; Guan et al., 2020a). Foram especificados alguns fatores de risco que podem aumentar o risco de óbito ou taxa de internação hospitalar pela COVID-19. Observou-se que a idade (>60 anos), o sexo (masculino) e a presença de comorbidades são os principais fatores de risco para mortalidade. Em relação às comorbidades, a taxa de hospitalização foi 1,8 vezes maior para pacientes com uma comorbidade e 2,6 vezes maior para aqueles com duas ou mais comorbidades (Gao et al., 2020). Um estudo demonstrou que indivíduos com diabetes mellitus, hipertensão e obesidade grave apresentam maior chance de serem infectados, com mais complicações e evoluírem à morte (Chen et al., 2020a). Uma metanálise que incluiu 46.248 pacientes de casos confirmados laboratorialmente, indicou que indivíduos que tem hipertensão, doença respiratória e doenças cardiovasculares são mais propensos a casos mais graves da COVID-19 (Yanga et al., 2020).

Reforça-se a importância da elaboração de pesquisas que revelem as características epidemiológicas da doença na realidade brasileira e discutam todos os seus desafios com o uso de bancos de dados do país. Outro aspecto importante é a compreensão sobre a mortalidade com vistas ao aprimoramento e manutenção das políticas públicas e da gestão em saúde. O maior desafio no momento atual é entender a epidemia. Para controlar este problema, é importante compreender os padrões epidêmicos, para criar modelos preditores que possam orientar as políticas públicas. Portanto, o objetivo principal deste trabalho é estimar o efeito dos fatores associados a mortalidade de indivíduos com COVID-19 no Brasil, desde os primeiros sintomas até o óbito hospitalar para fornecer ajuda na prevenção e controle clínico e epidêmico da doença e para que haja um melhor planejamento e organização na gestão pública, gerenciando maiores riscos.

Este trabalho é dividido em referencial teórico, metodologia, resultados, discussão e conclusão. No referencial teórico foram abordadas as informações sobre o SARS-CoV-2, Sistemas de notificação dos casos da COVID-19, SIVEP-Gripe , Análise de Sobrevivência, Estimador de Kaplan-Meier e Modelo de Regressão de Cox.

## 2 Referencial teórico

### 2.1 SARS-CoV-2

O mundo mudou de forma rápida e devastadora. Desde dezembro de 2019 um novo vírus nos assombra e ainda hoje, maio de 2021, lutamos para controlar a grave situação epidemiológica. Tudo iniciou quando um número crescente de casos inexplicáveis de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província chinesa de Hubei com aproximadamente 11 milhões de pessoas. Mesmo com medidas rápidas tomadas pelas autoridades de saúde chinesas para prevenção e controle das doenças infecciosas, o vírus se espalhou rapidamente em uma perspectiva mundial (Li et al., 2020). O governo decidiu fechar Wuhan, na província de Hubei, e lançou uma resposta de emergência de saúde pública primária em várias províncias e cidades em todo o país (of the People's Republic of China, 2020). Ao mesmo tempo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que havia um novo vírus circulando e que esta era uma emergência de saúde pública de interesse internacional (PHEIC) (WHO, 2020). O vírus apresentou rápida disseminação, contaminando milhões de pessoas e resultando em inúmeras mortes (Zhu et al., 2020; Lancet, 2020b).

Os coronavírus (CoVs) são uma grande família de vírus respiratórios que podem causar doenças que vão desde um simples resfriado até a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), ambos zoonóticos em originar e induzir infecção fatal do trato respiratório inferior, bem como manifestações extrapulmonares (Drosten et al., 2003; Zaki, 2012). Em 3 de janeiro de 2020, o SARS-CoV-2 foi identificado em amostras de fluido de lavagem broncoalveolar de um paciente em Wuhan (Zhu et al., 2020), que é reconhecido como típico de um betacoronavírus da linhagem B. As suas partículas são redondas ou ovais, frequentemente polimórficas, e o diâmetro é de 60 a 140 nanômetros. Suas características genéticas são significativamente diferentes de SARS-CoV e MERS-CoV. Os estudos demonstraram que ele tinha mais de 85% de homologia com o coronavírus semelhante ao SARS de morcego (morcego-SL-COVZC45). Quando isolado e cultivado in vitro, o SARS-CoV-2 pode ser encontrado em células epiteliais respiratórias humanas em cerca de 96 horas e foi identificado como a causa da COVID-19 (Zhou et al., 2020b).

O estudo que descobriu o SARS-CoV-2 identificou sua alta transmissibilidade de pessoa para pessoa (Yang et al., 2020b). De acordo com o primeiro relatório oficial publicado pela República da China descreveu-se que o vírus apresenta transmissão por aerossol, ou seja, potencial de transmissão por gotículas dispersas em ambiente relativamente fechado e exposto a altas concentrações de aerossóis por muito tempo

(of the People's Republic of China, 2020). Desde as primeiras descobertas, iniciou-se um esforço global na produção de evidências científicas visando esclarecer aspectos clínicos, diagnósticos, epidemiológicos e fatores prognósticos da nova doença. Devido à forte infectividade da SARS-CoV-2, são necessários métodos de diagnóstico rápidos e precisos para identificar, isolar e tratar os pacientes o mais rápido possível, o que pode reduzir as taxas de mortalidade e o risco de contaminação pública (Yang et al., 2020b).

A COVID-19 rapidamente tornou-se uma pandemia, e uma emergência de saúde pública (Lancet, 2020b). A análise inicial dos casos revelou que a maioria dos infectados tinha histórico de exposição à área epidêmica, com identificação de casos sintomáticos e assintomáticos. Os sintomas clínicos mais frequentes foram febre e tosse seca (Pan e Guan, 2020; Corman et al., 2020). Além disso, as manifestações clínicas incluem fadiga, falta de ar e síndrome da dificuldade respiratória aguda. Gotículas respiratórias e contato direto foram identificados como as principais rotas de transmissão da doença, sendo que o período de incubação é geralmente de 3-7 dias. O diagnóstico final tem se baseado em ensaio quantitativo da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (rRT-PCR) para presença do SARS-CoV-2 (Gralinski e Menachery, 2020; Zhao et al., 2020).

Em uma metanálise que incluiu estudos publicados durante dezembro-março de 2019 demonstrou que os principais sintomas clínicos dos pacientes com COVID-19 foram: febre (88,5%), tosse (68,6%), mialgia ou fadiga (35,8%), expectoração (28,2%) e dispneia (21,9%). Além dos sintomas respiratórios comuns, os sintomas de cefaleia ou tontura (12,1%), diarreia (4,8%), náuseas e vômitos (3,9%) também foram evidentes em alguns pacientes (Li et al., 2020).

Acredita-se que a idade (>60 anos), o sexo (masculino) e a presença de comorbidades sejam os principais fatores de risco para mortalidade pela COVID-19 (Fauci e Lane, 2020; Grasselli et al., 2020). Em relação aos fatores de risco para o agravamento da doença, uma revisão da literatura concluiu que os casos mais graves da doença evoluíram para pneumonias severas e foram mais prevalentes em pessoas mais velhas (>60 anos), do sexo masculino e com comorbidades associadas quando comparadas aos casos mais leves (Lai et al., 2020). Outro estudo demonstrou que indivíduos com diabetes mellitus, hipertensão e obesidade grave são mais propensos a serem infectados, apresentaram mais complicações e a evoluírem à morte (Chen et al., 2020a). Uma metanálise de oito estudos, incluindo 46.248 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente, indicou que aqueles com a doença mais grave eram mais propensos a ter hipertensão (*odds ratio* (OR) 2,36 (intervalo de confiança de 95% 1,46 a 3,83)), doença respiratória (2,46 (1,76 a 3,44)) e doenças cardiovasculares (3,42 (1,88 a 6,22)) (Yang et al., 2020a).

Apesar da evolução clínica da COVID-19 ainda ser obscura, observa-se relação direta e importante da faixa etária do indivíduo e da sua carga de morbididades (número e gravidade) com o aumento do risco para a incidência de desfechos clínicos desfavoráveis, tais como internação hospitalar, necessidade de unidade de tratamento intensivo e óbito (Abate et al., 2020). Esses fatores associados à baixa contagem de linfócitos e altos níveis de desidrogenase láctica na admissão hospitalar foram fatores de risco relevantes e independentes para a progressão clínica desfavorável nesses casos (Ji et al., 2020).

A literatura mostra que os homens são claramente predispostos à mortalidade relacionada a COVID-19. Historicamente os homens têm expectativa de vida mais

curta e taxas de mortalidade mais altas, dadas as condições biológicas, sociais, políticas, econômicas e culturais (Regitz-Zagrosek, 2012). Na pandemia, não foi diferente, e as desigualdades em saúde baseadas pelo gênero continuam com repercussões ecológicas que abrangem além das características clínicas individuais, mas sim comportamentos e atitudes sociais e psicológicos em saúde. Sabe-se que homens estão expostos a maior mortalidade por doenças crônicas, entre elas as cardiovasculares e o câncer. Além disso, os comportamentos em saúde tendem ao consumo de álcool excessivo, fumo e sedentarismo. Soma-se a isso, o fato de que o sexo masculino tem um uso regular menor dos serviços da saúde do que o sexo feminino, assim como são mais propensos a não aderir tratamentos e cuidar-se regularmente. Nesse sentido o homem inclina-se a ter um sistema imunológico mais deficitário e mais complicações em saúde, o que pode influenciar na mortalidade da COVID-19 (Bambra et al., 2020).

Estima-se que de 10-15% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 irão necessitar de internação nas unidades de terapia intensiva devido ao quadro de insuficiência respiratória aguda. Nestes casos, o indivíduo normalmente apresenta aumento da frequência respiratória (>24 incursões respiratórias por minuto, hipoxemia, saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) <90% em ar ambiente, necessitando de oxigênio nasal de baixo fluxo (até 5 litros/minuto) (Roberto et al., 2020). A ventilação mecânica substitui e auxilia a ventilação espontânea e está indicada para casos de insuficiência respiratória tanto hipercápnica quanto hipoxêmica. Pode ser não invasiva com máscaras faciais ou invasivas, com o auxílio de tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia. O objetivo nestes casos é melhorar as trocas gasosas, reduzir o trabalho respiratório, aumentar a oxigenação, reduzir a hipercapnia e acidose metabólica além de melhorar a relação ventilação/perfusão pulmonar (Carvalho et al., 2000; Mireles-Cabodevila et al., 2018). Em um estudo realizado na China em 575 hospitais, com 1590 pacientes com diagnóstico da COVID-19 laboratorialmente confirmada, conclui-se que o risco de desfechos adversos (admissão em unidade de terapia intensiva ou ventilação mecânica ou morte), foi maior pela presença de qualquer comorbidade, assim como piora com o maior número de comorbidades (Guan et al., 2020b).

A doença cardiovascular crônica resultou em uma taxa de mortalidade mais alta para pacientes com COVID-19. A síndrome do desconforto respiratório agudo foi o principal motivo de morte para indivíduos com COVID-19 com doença cardiovascular crônica, seguida por infarto agudo do miocárdio (Xu et al., 2020a). Para pacientes com doença cardiovascular crônica, a infecção pela COVID-19 pode precipitar um infarto do miocárdio (infarto do miocárdio tipo um), aumentando a demanda do miocárdio que leva ao agravamento da isquemia e necrose (infarto do miocárdio do tipo dois) ou aumentar diretamente a demanda metabólica que leva à insuficiência cardíaca e morte (Tan e Aboulhosn, 2020). Além disso, alguns pesquisadores evidenciaram que entre os pacientes com COVID-19, a lesão cardíaca e a miocardite foram fatores fortes e independentes associados à mortalidade, acompanhados de um aumento da troponina e uma maior incidência de insuficiência cardíaca (Zhou et al., 2020a; Ruan et al., 2020).

O diabetes mellitus foi considerado um preditor independente de admissão em unidade de terapia intensiva ou ventilação invasiva ou morte na COVID-19 (*Hazard Ratio* (HR): 1,59, IC95%: 1,03-2,45) (Guan et al., 2020b). Nenhuma distinção clara foi feita entre diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2, mas é provável

que ambos sejam preditores de mau prognóstico na COVID-19. Múltiplas explicações fisiopatológicas podem ser apresentadas apoiando a associação entre diabetes mellitus e a gravidade da COVID-19 (ADA, 2021). O sistema imunológico inato, a primeira linha de defesa contra a SARS-CoV-2, está comprometido em pacientes não controlados (Jafar et al., 2016). Além disso, em pacientes com COVID-19 tem-se um estado pró-inflamatório caracterizado por resposta inadequada e exagerada de citocinas, em que os níveis séricos de interleucina-6, proteína C reativa e ferritina foram significativamente maiores em pacientes com diabetes mellitus do que naqueles sem. Isso sugere que as pessoas com diabetes são mais suscetíveis a uma tempestade inflamatória de citocinas, levando eventualmente a síndrome do desconforto respiratório agudo, choque e rápida deterioração da COVID-19. Além disso, o estudo supracitado também mostrou que pacientes com COVID-19 com diabetes mellitus apresentavam níveis de dímero-D mais elevados do que aqueles sem (Guo et al., 2020). Desta forma, a complexa interação entre COVID-19 e diabetes mellitus coloca um indivíduo em um risco extraordinariamente alto de doença grave, síndrome do desconforto respiratório agudo e eventual mortalidade (Pal e Bhadada, 2020).

Um grupo extremamente sensível devido à fisiologia e as funções imunológicas alteradas, resultantes de suscetibilidade à infecção é o de gestantes, também consideradas grupo de risco (Gujski et al., 2020). Visto isso, além dos cuidados especiais na prática clínica, estudos relatam seus achados em grávidas infectadas com COVID-19. Um deles refere que não há, atualmente, nenhuma evidência que sugira que o desenvolvimento de pneumonia COVID-19 no terceiro trimestre da gravidez possa levar à ocorrência de resultados adversos graves em neonatos e infecção fetal que pode ser causada por transmissão vertical intra uterina a partir do acompanhamento de 9 grávidas, o que não é passível de generalização e ainda precisa ser estudado (Chen et al., 2020b). Outro estudo que acompanhou 38 grávidas com COVID-19 também descobriu que não houve casos confirmados de transmissão intra-uterina de SARS-CoV-2 de mães com COVID-19 para seus fetos. Todas as amostras neonatais testadas, incluindo placentas em alguns casos, foram negativas por RT-PCR para SARS-CoV-2. Neste ponto da pandemia global de infecção pela COVID-19, não há evidência de que o SARS-CoV-2 sofra transmissão intra-uterina ou transplacentária de gestantes infectadas para seus fetos. Entretanto, a análise de casos adicionais é necessária para determinar se isso permanece verdadeiro (Schwartz, 2020).

Sabe-se que a patologia da COVID-19 é exacerbada pela progressão da trombose e coagulação intravascular disseminada e aumento de citocinas. A anormalidade da coagulação e fibrinólise relatada mais frequentemente é o aumento do dímero D (Tang et al., 2020; Mehta et al., 2020). A insuficiência respiratória é a causa mais comum de morte, mas a ativação da coagulação acompanhada por reações imunológicas/inflamatórias excessivas, trombose e coagulação intravascular disseminada e progressão para falência de múltiplos órgãos são mortes muito frequentes em indivíduos com COVID-19. Sendo assim, o grupo de doença hematológica crônica é considerado grupo de risco (Liao et al., 2020).

Pacientes com obesidade apresentam alto risco de mortalidade por infecção da COVID-19, pois a obesidade afeta a maioria dos processos fisiológicos e modifica as funções do corpo humano, incluindo o sistema imunológico, o que os torna vulneráveis a um tipo de infecção que requer especificamente uma resposta imediata da imunidade celular (Hussaina et al., 2020). Em uma situação similar estão as pessoas

com imunodeficiência, visto que o sistema imunológico comprometido pode torná-los mais vulneráveis a infecções graves (Liu e Hill, 2020).

Outro grupo que merece atenção especial é o das pessoas com Síndrome de Down, pois a letalidade da COVID-19 está relacionada com as principais comorbidades comuns nesta população (Russo et al., 2020). A prevalência de doenças cardiovasculares em pessoas com Síndrome de Down é de 40-50% (Brasil, 2013; Tempiski et al., 2011; WHO, 2021a), e também são mais propensas a sobrepeso e obesidade; além disso, pacientes com Síndrome de Down apresentam alterações nas vias aéreas que facilitam a infecção pelo vírus (Brasil, 2020c), o que pode agravar os efeitos da COVID-19. Além disso, as crianças são mais suscetíveis a infecções devido a mudanças na regulação de citocinas, enquanto adultos frequentemente apresentam aumento de biomarcadores pró-inflamatórios. Essas alterações podem impactar os distúrbios anatômicos dos pacientes e aumentar a incidência de doenças inflamatórias crônicas e mortalidade por sepse (Huggard et al., 2020).

O impacto da COVID-19 no fígado não é bem conhecido, mas em pessoas com doença hepática crônica, principalmente em estágios avançados, pode comprometer criticamente a sobrevida e desencadear descompensação (Téllez e Mateos, 2020). Ademais, o tratamento nesta subpopulação é complexo devido à potencial hepatotoxicidade de alguns dos medicamentos utilizados. Os primeiros estudos publicados realizados na China forneceram dados díspares sobre a prevalência da doença hepática em indivíduos que haviam contraído COVID-19, com proporções variando entre 14-50% (Huang et al., 2020; Xu et al., 2020b; Chen et al., 2020c). Além de cuidados ordenados nesta população específica, mais estudos precisam ser realizados para compreender os impactos e a mortalidade associada entre ambas.

Teoricamente, as pessoas com asma deveriam ter suscetibilidade e gravidade aumentadas para a COVID-19 devido a uma resposta imune antiviral deficiente e a tendência de exacerbação induzida por vírus respiratórios comuns. Entretanto, os estudos existentes não mostram uma alta prevalência de indivíduos asmáticos entre os pacientes infectados. Aspectos referentes à resposta imune do tipo 2 e o acúmulo de eosinófilos podem ser efeitos protetores potenciais, assim como a terapia convencional de corticosteroides inalados, imunoterapia com alérgeno e anticorpo monoclonal anti-IgE, que também pode reduzir os riscos de os asmáticos sofrerem infecção do vírus por meio do alívio da inflamação ou do aumento da defesa antiviral. Sendo assim, as interações entre COVID-19 e asma merecem mais atenção e esclarecimento (Liu et al., 2020; Huang et al., 2020).

Evidências recentes sugerem que há uma relação entre distúrbios neurológicos e a COVID-19 de uma forma muito imprevisível (Ferini-Strambi e Salsone, 2020; Wu et al., 2020; Chen e Yu, 2020). Observou-se que a neuropatologia da Doença de Parkinson pode ser um fator protetor contra a infecção por SAR-CoV-2, enquanto que a esclerose múltipla é um fator de risco, principalmente somada a idade e avanço da doença. Assim, tem-se que entre as patologias que são abrangentes de lesões neurológicas, algumas são mais vulneráveis do que as outras (Ferini-Strambi e Salsone, 2020). Além disso, é preciso levar em consideração que existem fatores de risco potenciais coexistindo, como a idade, sexo e complicações adjacentes (Bianchetti et al., 2020; Covino et al., 2020).

Poucos dados foram relatados em pacientes com estado de imunocomprometimento (tumor sólido, malignidade hematológica, doenças reumatóides ou transplante de órgãos). Uma coorte de 80 pacientes com imunossupressão internados em

um Hospital da França mostrou que o mau prognóstico foi frequente nesta população quando expostos a COVID-19 (Razanamahery et al., 2020). Sabe-se que os imunossupressores atingem a imunidade humoral e a ação dos neutrófilos, com um risco maior de infecções virais, com possivelmente aumento da gravidade (Minotti et al., 2020).

A doença renal crônica também é altamente letal quando associada a COVID-19. O rim tem uma abundância de receptores ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) e, portanto, pode ser um dos alvos principais da infecção por SARS-CoV-2 (Vaduganathan et al., 2020). O ACE2 é expresso no rim muito mais do que nos pulmões, especificamente na membrana apical da borda em escova do túbulo proximal e também em níveis mais baixos nos podócitos (Ye et al., 2006). Partículas de vírus foram observadas no epitélio tubular e em podócitos em uma série de autópsias de pacientes com COVID-19 (Su et al., 2020). Uma revisão sistemática com metanálise de 6 estudos da China descobriu que lesão renal aguda grave em COVID-19 (definida como lesão renal aguda estágio 3 e lesão renal aguda que requer terapia de substituição renal) foi associada a um risco 3 vezes maior de morte (Ali et al., 2020).

Além dos grupos de riscos, toda a sociedade tem vivido amedrontada pelo cenário epidemiológico. A atual pandemia da COVID-19 origina efeitos devastadores sobre as populações, estruturas sociais e crescimento econômico. Esta devastação populacional exacerba-se ainda mais devido à crescente da conectividade global e mobilidade geográfica, que acelera a disseminação da infecção em um ritmo incontrollável. A pandemia criou uma pressão mundial sem precedentes nos cuidados em saúde. O controle de epidemias requer vigilância extensa, compartilhamento de dados epidemiológicos e monitoramento dos pacientes (Gates, 2020). A pandemia tem sobrecarregado não apenas hospitais, unidades de pronto atendimento, unidades de saúde, profissionais da saúde e recursos, mas também tem sobrecarregado economistas, cientistas e políticos na resposta às dificuldades financeiras, na descoberta de vacinas e aplicação das mesmas e no tratamento das ansiedades e expectativas públicas.

Com vistas a um melhor planejamento e organização na Saúde Pública Brasileira, é urgente e necessário que surjam novos estudos sobre esta pandemia. Como é constatado em outros países, as regiões brasileiras serão afetadas de maneiras diferentes sob os efeitos da COVID-19. Em dados oficiais do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), tem-se que em 2019, no ano anterior ao início da pandemia, em nosso país haviam 8139 estabelecimentos hospitalares com 490.397 leitos. Destes leitos, 270.880 são leitos gerais (clínicos e cirúrgicos) e 34.464 são leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para adultos. Isso é equivalente a 2,3 leitos por 1000 habitantes. Em relação aos aparelhos de ventilação mecânica, haviam 57.303 aparelhos, com 72% disponíveis para o SUS em 2019 (Noronha et al., 2020). Estes dados relatam uma situação crítica do sistema de saúde para contemplar a demanda pelos serviços, principalmente por leitos hospitalares em UTIs, para suporte ventilatório mecânico e para cuidados específicos em saúde, com um rápido aumento nas regiões mais afetadas (Bastos et al., 2020).

Os primeiros relatórios do Leste Asiático e da Europa indicavam que o Brasil apresentava condições favoráveis para a implementação de intervenções não farmacológicas; entretanto, esta não foi e não tem sido a realidade vivenciada. Assim como muitos países de baixa e média renda, brasileiros têm sobrevivido com acesso limi-

tado a testes diagnósticos, vacinas e seguridade social (Hasell et al., 2020; Tavares e Betti, 2020). Muitos casos foram subdiagnosticados e a falta de incentivo governamental fez com que considerável parcela da população não aderisse ao isolamento social (Lancet, 2020a). Agravante a isso, o governo federal menosprezou a gravidade do vírus e não apoiou medidas evidenciadas mundialmente como importantes, como o uso de máscaras, o isolamento social e a vacinação (Phillips, 2020). A desigualdade social brasileira, com estratos da população vivendo em situação precária, em função tanto da dificuldade de acesso a saneamento básico quanto das condições de habitação e aglomeração, intensifica exponencialmente a gravidade desta pandemia (Werneck e Carvalho, 2020). Reflexa a esta situação, a Secretaria de Vigilância em Saúde brasileira revela que já foram ultrapassadas 400.000 mortes pela COVID-19 em maio de 2021.

Cabe destacar a importância da vigilância epidemiológica que diariamente informa o novo panorama epidemiológico. Neste sentido, a OMS define o Sistema de Informação em Saúde (SIS) como um mecanismo de coleta, processamento, análise e transmissão da informação necessária para se planejar, organizar, operar e avaliar os serviços de saúde. Considera-se que a transformação de um dado em informação exige, além da análise, a divulgação, e inclusive recomendações para a ação. As informações em saúde constituem elemento essencial na gestão dos serviços, ao orientar implantação, acompanhamento e avaliação de sistemas e serviços. Estas são essenciais para contribuir na formulação e avaliação de políticas e programas, subsidiando a tomada de decisões. Entretanto, cabe problematizar que há uma falta de padronização nos procedimentos de obtenção, análise e disseminação das informações, assim como diferentes realidades sociais, influenciando na oportunidade, qualidade e cobertura das informações variando de acordo com as áreas geográficas onde são produzidas (Lima et al., 2009; Cintho et al., 2016). Espera-se que estes dados possam ser utilizados reportando evidências científicas e embasando a gestão pública de saúde com vistas a diminuição de casos e de mortalidade decorrente a COVID-19.

O Ministério da Saúde registrou até 20 de fevereiro de 2021, 204 casos de variantes da SARS-CoV-2 no Brasil. Destes, 184 casos são da variante P1, identificado originalmente no estado do Amazonas e 20 casos da variante de Atenção do Reino Unido. O monitoramento do sequenciamento genético e a vigilância ativa destes casos possibilita acompanhar a influência destas variantes na patogenicidade, transmissibilidade, além de direcionar medidas terapêuticas, diagnósticas ou ainda contribuir no entendimento da resposta vacinal (Brasil, 2021f). Outros estudos publicados identificaram duas novas linhagens no Brasil, P1 e P2, originadas da linhagem B.1.1.28. A linhagem P1, identificada em Manaus, compartilha a mutação N501Y com as linhagens europeia e africana, além de apresentar outras alterações genéticas importantes (Faria et al., 2021). Em consonância com a linhagem africana, a linhagem P1 da região Amazônica também exibe mais duas mutações no RBD da proteína S, a mutação E484K e a mutação K417N, que parecem estar associadas à evasão da resposta imune (Tegally et al., 2020; Faria et al., 2021). Segundo o estudo, essa nova linhagem pode elevar os riscos de aumento da transmissibilidade e de reinfeção pelo SARS-CoV-2 (Faria et al., 2021). A linhagem P2, identificada no Rio de Janeiro em outubro de 2020, apresenta a mutação E484K no RBD da proteína S. Essa mutação parece estar associada ao escape de anticorpos neutralizantes contra a COVID-19 (Voloch et al., 2021). Embora o significado de muitas das mutações

descritas ainda não tenha sido determinado, dados disponíveis sugerem que as novas linhagens oferecem riscos de aumento da transmissão e evasão das respostas imunes (Leung et al., 2021). Sendo assim, é importante que estudos futuros analisem o efeito das mutações e suas consequências.

Um estudo longitudinal realizado nos Estados Unidos da América durante a pandemia COVID-19 objetivou descrever as mudanças nas taxas de mortalidade hospitalar ao longo do tempo após levar em consideração as características individuais dos pacientes. Nesta amostra, a média de idade foi de 61,2 (17,9) anos. A hipertensão foi a condição preexistente mais comum, presente em mais da metade dos pacientes, seguida por diabetes em pouco mais de um terço dos pacientes. Além disso, dos 20.736 pacientes, houve 3.271 mortes hospitalares registradas, representando 15,8%. Durante o período existiram variações, sendo que houve 2.268 mortes entre 11.901 pacientes (19,1% de mortalidade hospitalar) admitidos em março e abril, 488 mortes entre 4.116 pacientes (11,9% de mortalidade hospitalar) admitidos em maio e junho, 298 mortes entre 2.709 pacientes (11,0% de mortalidade hospitalar) admitidos em julho e agosto, e 217 entre 2.010 pacientes (10,8% de mortalidade hospitalar) admitidos em setembro a novembro. Em comparação com março e abril, as chances ajustadas de morte hospitalar foram significativamente menores em maio e junho (OR, 0,66; IC 95%, 0,58-0,76;  $p < 0,001$ ), julho e agosto (OR, 0,58; 95% CI, 0,49-0,69;  $p < 0,001$ ) e de setembro a novembro (OR, 0,59; IC de 95%, 0,47-0,73;  $P < 0,001$ ). No modelo multivariado, a idade foi mais fortemente associada ao óbito. Sexo masculino, índice de massa corporal maior que 45, câncer, doença cerebrovascular, diabetes e insuficiência cardíaca também foram independentemente associados com morte hospitalar. Mudanças nas taxas de mortalidade hospitalar durante o curso da pandemia têm sido difíceis de interpretar nos Estados Unidos devido a ondas de infecção por SARS-CoV-2 ocorrendo em diferentes estados em diferentes períodos e entre populações com padrões variados de idade e comorbidades condições; entretanto, fica clara a diminuição predominante entre maio e junho de 2020. Assim, além de seus achados o estudo conclui que há uma necessidade urgente de identificar, compartilhar e implementar as melhores práticas de atendimento hospitalar para evitar que as taxas de mortalidade hospitalares aumentem novamente (Roth et al., 2021). Dada a influência das desigualdades no Brasil, e o fato de o país ser de dimensão continental, fatores como estado, raça, escolaridade, precisam ser estudadas.

### 2.1.1 Sistemas de notificação dos casos da COVID-19

Os sistemas de informação em saúde são importantes ferramentas para o diagnóstico de situações de saúde, facilitando a divulgação rápida e precisa de dados do paciente. (Jesus et al., 2013). No Brasil, pode-se citar como os principais sistemas de notificação dos casos da COVID-19 o e-SUS Vigilância Epidemiológica para todos os casos suspeitos e confirmados; o SIVEP-Gripe para todos os casos de hospitalizações e óbitos; e o Gerenciador de Ambiente Laboratorial para o controle de exames laboratoriais.

O e-SUS Vigilância Epidemiológica (e-SUS VE) (Brasil, 2021c) é uma ferramenta de registro de notificação de casos suspeitos e confirmados da COVID-19 em todo país disponibilizado pelo Ministério da Saúde. O resultado também será registrado no sistema mesmo com a realização do teste laboratorial do diagnóstico da COVID-

19, RT-PCR ou sorológico. Esse sistema permite uma maneira mais ágil para registrar a situação epidemiológica da transmissão da COVID-19, auxiliando na tomada de decisão do isolamento social, assim como verificar a distribuição e uso dos testes sorológicos distribuídos pelo governo federal aos municípios (Brasil, 2021b).

O Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) é outro sistema nacional que possui dados para auxiliar no planejamento e monitoramento da saúde pública brasileira. Nesta plataforma são disponibilizados dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) - incluindo dados da COVID-19 pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) do Ministério da Saúde. Desde 2009, o Ministério da Saúde desenvolve a vigilância da SRAG devido a pandemia de Influenza A (H1N1). A partir disso, foram acrescentados outros vírus respiratórios, incluindo em 2020, a vigilância da COVID-19 com atualização dos dados semanais. Estes dados estão disponíveis em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>. Atualmente, o SIVEP-Gripe é o sistema oficial para o registro dos casos hospitalizados de SRAG e óbitos (mesmo os que não foram hospitalizados) (Brasil, 2021e). Além disso estão disponíveis informações sobre definições de casos, critérios de confirmação e encerramento dos casos, dentre outros. No mesmo site é possível encontrar o "Dicionário de Dados" (SIVEP-Gripe, 2021) em que possui a definição de todas as variáveis do banco e suas características de preenchimento.

Através da Coordenação Geral de Laboratório de Saúde Pública (CGLAB) juntamente com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) o Ministério da Saúde criou em 2008 o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) (Brasil, 2021d). O GAL foi construído com o propósito de ser uma ferramenta para o monitoramento e controle de exames laboratoriais e para ter acompanhamento dos programas de saúde pública brasileira. Antes da criação do GAL, todo o processo de acompanhamento dos exames laboratoriais eram realizados de forma manual e lenta. Assim, pode se dizer que o GAL favorece o compartilhamento de informação para divulgar os resultados dos ensaios e exames diagnósticos, assim como permite uma integração com outros sistemas de vigilância no Brasil (Jesus et al., 2013). Além disso, o sistema é uma fonte de dados para a Vigilância Sentinela da Síndrome Gripal (VSSG) no Brasil (Paula Júnior et al., 2017). Durante a pandemia da COVID-19 o GAL também está sendo utilizado para o monitoramento e avaliação dos casos da COVID-19, como nos estudos de (Galvão e Roncalli, 2021; Santos e Grangeiro, 2020).

No Brasil (2021e) encontra-se mais informações sobre essas plataformas, como são suas formas de registros e como estão conectas. Pode-se concluir que os registros eletrônicos e ferramentas tecnológicas utilizadas na saúde têm grande relevância para as ações de vigilância epidemiológica da COVID-19, facilitando o acesso a informações sobre a população brasileira (Araujo et al., 2021).

### 2.1.2 SIVEP-Gripe

Inicialmente foi realizada uma busca na literatura com os seguintes termos chaves: ("Survival Analysis" OR "Kaplan-Meier Estimator" OR "Cox Model") AND ("SARS-CoV-2" OR "Covid-19") em bases de dados como Pubmed, Scielo, Embase, Scopus e Litcovid (for Biotechnology Information, 2021). Foram encontrados 87 estudos. Após a busca foi estendida para estudos que utilizaram os dados do

SIVEP-Gripe. Abaixo seram discutidos alguns desses estudos.

[Baqui et al. \(2020\)](#) foi o primeiro artigo brasileiro encontrado na busca realizada que utilizou análise de sobrevivência. Este estudo é transversal que investigou a mortalidade hospitalar e analisou 11.321 pacientes do banco de dados do SIVEP-Gripe nas cinco regiões brasileiras, no intervalo de tempo de 27 de fevereiro a 4 de maio de 2020. Foi modelado via regressão de Cox de efeito mistos para estimar os efeitos da etnia e comorbidade em um nível individual no contexto da variação regional. Brasileiros pardos e negros hospitalizados com COVID-19 tiveram risco significativamente maior de mortalidade, HR: 1,45 (1,33 - 1,58) para pardos e 1,32 (1,1 - 1,52) para negros. Após a idade, a etnia pardo foi o segundo fator de risco mais importante para morte. Brasileiros internados na região norte apresentaram mais comorbidades do que no centro-sul, com proporções semelhantes entre as diversas etnias. Exceto o estado do Rio de Janeiro que obteve um HR muito superior aos outros estados do centro-sul, os estados da região norte tiveram os maiores HR. Portanto, o efeito da regionalidade e étnico aumentam a taxa de mortalidade impulsionado pelos níveis mais baixos de desenvolvimento socioeconômico.

O estudo brasileiro de [Galvão e Roncalli \(2021\)](#) também utilizou análise de sobrevivência para avaliar os indivíduos notificados com COVID-19 no estado do Rio Grande do Norte até o período de 24 de agosto de 2020. O tempo utilizado foi desde a notificação do evento em dias, a partir da detecção desse paciente nos sistemas de informação, até o óbito. Os fatores de risco avaliados foram sexo, cor da pele, faixa etária, residir ou não na capital e presença de comorbidades. Para a análise de dados, as seguintes plataformas nacionais foram utilizadas: e-SUS Vigilância Epidemiológica (e-SUS-VE); SIVEP-Gripe e Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Seus resultados mostram que quem obteve maior risco de ocorrência óbitos por COVID-19 foram os indivíduos com 80 anos ou mais de idade (HR = 8,06;  $p < 0,001$ ), do sexo masculino (HR = 1,45;  $p < 0,001$ ), com cor de pele não branca (HR = 1,13;  $p < 0,033$ ) ou sem informação (HR = 1,29;  $p < 0,001$ ), que tinham comorbidades (HR = 10,44;  $p < 0,001$ ).

O estudo de [Peres et al. \(2021\)](#), avaliou a mortalidade hospitalar através da regressão logística os casos da COVID-19 do SIVEP-Gripe no período de 16 de fevereiro até 08 de agosto de 2020. Investigou-se os seguintes fatores: características clínicas, variáveis sociodemográficas, uso de recursos hospitalares e desfechos de pacientes adultos hospitalizados, estratificados por raça autorreferida. Como resultado, encontrou-se que os brasileiros adultos negros/pardos hospitalizados com COVID-19 apresentaram a maior mortalidade (OR: 1,15; IC 95%: 1,09; 1,22), condições potencialmente mais graves do que os pacientes brancos (usaram ventilação mecânica mais invasiva (21% vs 19%) e utilizaram menos recursos hospitalares (a internação na UTI foi de 32% vs 36%).

[Ranzani et al. \(2021\)](#) descreveu as características dos primeiros 250000 hospitalizados com COVID-19 no Brasil, do banco de dados do SIVEP-Gripe entre 16 de fevereiro até 15 de agosto de 2020. O desfecho primário também foi a mortalidade intra hospitalar. Foi comparado a carga regional de internações hospitalares estratificados por idade, admissão à UTI e suporte respiratório. Foi analisado os dados de maneira geral e em subgrupos pelas regiões do país. A idade média dos pacientes internados foi de 60 anos, com maior número de casos do sexo masculino (143521 - 56%) e apenas 14979 (16%) não apresentou comorbidades. Outro dado relevante foi a diferença da variação de casos concentrados por região. Nas semanas

epidemiológicas 19-22, os casos estavam concentrados no Norte, Nordeste e Sudeste; nas semanas 27-30, os casos haviam se espalhado para as regiões Centro-Oeste e Sul.

Por fim, pode-se concluir que os artigos citados acima reforçam a necessidade de maiores estudos para o planejamento dessa situação crítica da saúde pública mundial.

## 2.2 Análise de Sobrevivência

A análise de sobrevivência, ou análise de sobrevida, consiste em um amplo conjunto de métodos para análise de dados em que considera o tempo até a ocorrência de um evento de interesse como a variável resposta (ou variável explicativa), ou seja, é uma variável por natureza longitudinal. O tempo de falha, como é designado, pode ser o tempo até a morte de um paciente assim como a cura de alguma doença (Colosimo e Giolo, 2006). Em análise de sobrevivência, usualmente é representado o tempo de falha por uma variável contínua não-negativa  $T$ .

A análise de sobrevivência pode ser aplicada em diversas áreas, como por exemplo, economia, engenharia, sociologia e particularmente em pesquisa clínica e epidemiológica. Na área da epidemiologia, por exemplo, é possível investigar a ocorrência e incidência de eventos ou doenças em indivíduos saudáveis (Collett, 2015). O delineamento de estudos com respostas dessa natureza pode ser observacional ou experimental, assim como pode ser retrospectivo ou prospectivo.

É importante destacar que mesmo apresentando censura, todos os resultados decorrentes de um estudo de sobrevivência devem ser usados na análise estatística pois mesmo sendo incompletas, as observações censuradas fornecem informações sobre o tempo de vida de pacientes; e também a omissão das censuras no cálculo das estatísticas de interesse conduzem a conclusões viciadas.

A presença de censura é a principal característica dos dados de sobrevivência que difere das técnicas de estatísticas clássicas como análise de regressão e planejamentos de experimentos. A censura é referida a situações em que o acompanhamento do paciente foi interrompido, seja por causa de uma mudança de município, o término do estudo para a análise dos dados ou, o óbito do paciente por uma causa diferente da estudada. A censura pode ser classificada em diferentes tipos (Carvalho et al., 2011):

- A censura à direita é quando o tempo entre o início da observação e o evento é maior do que o tempo de fato observado ( $T > t^-$ ). Não considerar essa informação pode superestimar o risco. Geralmente, a notação clássica para a censura à direita descreve a experiência de cada indivíduo, portanto, tem-se  $(T_i, \delta_i)$  em que  $T_i$  é o tempo de observação do indivíduo  $i$  e  $\delta_i$  é uma variável indicadora do status, onde o valor 1 indica se o desfecho ocorre e 0 indica se foi censurado. Portanto,  $\delta_i = 1$  significa que o desfecho acontece antes do final do estudo e  $\delta_i = 0$ , que o indivíduo parou de ser acompanhado;
- A censura à esquerda é quando não se sabe o momento em que o desfecho ocorre, mas que aconteceu no tempo anterior ao observado ( $T < t^+$ ). É importante ressaltar que, para que ocorra a censura à esquerda, o marcador de tempo de início não pode ser relacionado ao marcador de evento;

- A censura intervalar é quando não se sabe o exato momento em que o evento ocorreu, mas sabe-se um intervalo de tempo em que ocorreu ( $t^- < T < t^+$ ).

É possível ainda, classificar a censura em informativa e não informativa ([Carvalho et al., 2011](#)):

- A censura informativa ocorre quando está relacionada ao desfecho. Pode-se citar como exemplo os casos em que indivíduos desistem do estudo por haver efeitos adversos do tratamento;
- A censura não informativa ocorre quando a perda de informação não está relacionada ao desfecho.

Além da censura, outro tipo de dados incompletos é chamado de truncamento. Neste caso, ocorre quando há exclusão de indivíduos do estudo por motivos de ocorrência do evento. Ou seja, uma janela temporal ( $T_E, T_D$ ) é estabelecida inicialmente e apenas são incluídos indivíduos em que o evento ocorreu nesse período. Podem ser classificados em ([Carvalho et al., 2011](#)):

- Truncamento à esquerda: somente observações que a ocorrência do desfecho foi após o limite inferior da janela temporal de observação ( $T \geq T_E$ ) são incluídas;
- Truncamento à direita: somente as observações que já sofreram o evento são incluídas, ou seja, a data em que ocorreu o evento será sempre menor que o limite superior da janela temporal ( $T \leq T_D$ ).

O tempo de falha  $T$  é especificada pela sua função de sobrevivência ou pela função de taxa de falha ([Colosimo e Giolo, 2006](#)). A definição da função de sobrevivência é a probabilidade de uma observação não falhar até um certo tempo  $t$ , em outras palavras, a probabilidade de sobrevivência de uma observação ao longo do tempo  $t$ .

$$S(t) = P(T \geq t) \quad (2.1)$$

A função de sobrevivência é caracterizada por iniciar em  $S(0) = 1$ , isto é, a probabilidade de um indivíduo sobreviver mais que o tempo 0 é 1. Ao passar do tempo,  $S(t)$  decresce ou continua constante e no limite, quando  $t \rightarrow \infty$ ,  $S(\infty) = 0$ .

A função taxa de falha (*hazard function*) ou função de risco, que apresenta ser mais informativa do que a função de sobrevivência, é um importante método de modelagem para os dados de sobrevida, e assume a seguinte forma:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.2)$$

Se  $\Delta t$  for bem pequeno,  $\lambda(t)$  é a representação da taxa de falha instantânea no tempo  $t$  condicional à sobrevivência até o tempo  $t$ . É de grande utilidade a função de taxa de falha  $\lambda(t)$  na descrição do tempo de vida de pacientes.

A função de taxa de falha acumulada também é outra função com utilidade em análise de sobrevivência. Essa função fornece a taxa de falha acumulada do indivíduo e tem a seguinte definição:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du \quad (2.3)$$

Tais funções são utilizadas para descrever características da distribuição dos tempos de sobrevida, como por exemplo o tempo de vida mediano.

## 2.3 Estimador de Kaplan-Meier

Um importante passo inicial para qualquer análise estatística é a análise descritiva dos dados. Entretanto, técnicas gráficas como o histograma e box-plot são afetadas na presença de observações censuradas. Como no exemplo do histograma, não é conhecida a frequência exata que está associada a cada intervalo.

A função de sobrevivência é o principal componente para análise descritiva que envolvem os dados de tempo de vida. Usualmente, estima-se a partir da função de sobrevivência o tempo médio ou mediano, alguns percentis ou certas frações de falhas em tempos fixos de acompanhamento.

O estimador não-paramétrico mais utilizado em estudos clínicos foi proposto por [Kaplan e Meier \(1958\)](#) para estimar a função de sobrevivência. Na ausência de censuras é definida como:

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de observações que não falharam até o tempo } t}{\text{n}^\circ \text{ total de observações no estudo}} \quad (2.4)$$

Na construção do estimador de Kaplan-Meier, é considerado tantos intervalos de tempo quantos forem o número de falhas distintas. Os limites dos intervalos de tempo são os tempos de falha da amostra.

O estimador de Kaplan-Meier é, então, definido como:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left( \frac{n_j - d_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j < t} \left( 1 - \frac{d_j}{n_j} \right) \quad (2.5)$$

Considerando:

- $t_1 < t_2 \cdots < t_k$ , os  $k$  tempos distintos e ordenados de falha,
- $d_j$  o número de falhas em  $t_j$ ,  $j = 1, \dots, k$ , e
- $n_j$  o número de indivíduos sob risco em  $t_j$ , ou seja, os indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a  $t_j$

O mais prático é utilizar um gráfico respondendo as possíveis perguntas de interesse. Este gráfico é construído mantendo o valor de  $\widehat{S}(t)$  constante entre os tempos de falha.

## 2.4 Modelo de Regressão de Cox

A análise de dados derivado de estudos de tempo de vida em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, ajustado por covariáveis é permitido pelo modelo de regressão de Cox ([Cox, 1972](#)). Este modelo é muito utilizado em estudos na área da saúde, muito pelo fato da presença de componentes não-paramétricos, tornando o modelo mais flexível.

De maneira genérica, considere  $p$  covariáveis, de modo que  $\mathbf{x}$  seja um vetor de componentes  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)'$ . A expressão geral do modelo de regressão de Cox considera:

$$\lambda(t | \mathbf{x}) = \lambda_0(t)g(\mathbf{x}'\beta), \quad (2.6)$$

em que  $g(\mathbf{x}'\beta)$  é uma função não-negativa que deve ser especificada, tal que  $g(0) = 1$ . O modelo é composto pelo produto de um componente não-paramétrico e outro paramétrico. O componente  $\lambda_0(t)$  é o componente não-paramétrico geralmente denominado de função taxa de falha base pois  $\lambda(t | \mathbf{x}) = \lambda_0(t)$  quando  $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ . Este componente é não especificado e é uma função não-negativa do tempo. Frequentemente, o componente paramétrico é utilizado na seguinte maneira:

$$g(\mathbf{x}'\beta) = \exp(\mathbf{x}'\beta) = \exp\{\beta_1 x_1 + \cdots + \beta_p x_p\}, \quad (2.7)$$

em que  $\beta$  é o vetor de parâmetros que está associado as covariáveis. Assim garante que  $\lambda(t | \mathbf{x})$  seja sempre não-negativa. Observa-se que a constante  $\beta_0$  não está em [Equação 2.7](#). Isso acontece devido à presença do componente não-paramétrico que absorve esse termo constante.

Este modelo também é definido de taxas de falhas proporcionais, pois a razão das taxas de falha de dois indivíduos diferentes apresenta-se constante no tempo. Ou seja, a razão das funções de taxa de falha para indivíduos  $i$  e  $j$  não depende do tempo:

$$\frac{\lambda(t | \mathbf{x}_i)}{\lambda(t | \mathbf{x}_j)} = \frac{\lambda_0(t) \exp\{\mathbf{x}'_i \beta\}}{\lambda_0(t) \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} = \exp\{\mathbf{x}'_i \beta - \mathbf{x}'_j \beta\} \quad (2.8)$$

Os efeitos das covariáveis sobre a função de taxa de falha são medidos pelos coeficientes  $\beta'$ s, uma característica importante do modelo de regressão de Cox.

Para fazer as inferências dos parâmetros do modelo é necessário um método de estimação. [Cox \(1975\)](#) formalizou o método de máxima verossimilhança parcial para este propósito.

Considerando uma amostra de  $n$  indivíduos, existam  $k \leq n$  falhas distintas nos tempos  $t_1 < t_2 \cdots < t_k$ . Para entender de uma forma mais clara é necessário considerar: a probabilidade condicional da  $i$  – ésima observação vir a falhar no tempo  $t_i$  conhecendo quais observações estão sob risco em  $t_i$  é:

$$\begin{aligned} P[\text{indivíduo falhar em } t_i \mid \text{uma falha em } t_i \text{ e história até } t_i] &= \\ \frac{P[\text{indivíduo falhar em } t_i \mid \text{sobreviveu a } t_i \text{ e história até } t_i]}{P[\text{uma falha em } t_i \mid \text{história até } t_i]} &= \\ \frac{\lambda_i(t | \mathbf{x}_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \lambda_j(t | \mathbf{x}_j)} = \frac{\lambda_0(t) \exp\{\mathbf{x}'_i \beta\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \lambda_0(t) \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} = \frac{\exp\{\mathbf{x}'_i \beta\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \end{aligned} \quad (2.9)$$

em que  $R(t_i)$  é o conjunto dos índices das observações sob risco no tempo  $t_i$ . A função de verossimilhança a ser utilizada para inferências dos parâmetros do modelo é formada pelo produto de todos os termos representados na [Equação 2.9](#) associados aos tempos distintos de falha, ou seja,

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp\{\mathbf{x}'_i \beta\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} = \prod_{i=1}^n \left( \frac{\exp\{\mathbf{x}'_i \beta\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \right)^{\delta_i}, \quad (2.10)$$

em que  $\delta_i$  é o indicador de falha. Os valores de  $\beta$  que maximizam a função de verossimilhança parcial,  $L(\beta)$ , são obtidos resolvendo-se o sistema de equações definido

por  $U(\beta) = 0$ , em que  $U(\beta)$  é o vetor escore de derivadas de primeira ordem da função  $l(\beta) = \log(L(\beta))$ . Isto é,

$$U(\beta) = \sum_i^n \delta_i \left[ x_i - \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_j \exp\{\mathbf{x}'_j \hat{\beta}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \hat{\beta}\}} \right] \quad (2.11)$$

A função de verossimilhança parcial na [Equação 2.10](#) assume que os tempos de sobrevivência são contínuos.

Na [Equação 2.6](#) do modelo de Cox, pode-se observar que a função de taxa de falha pode ser acelerada ou desacelerada pelas covariáveis. Entretanto, a propriedade de taxas de falha proporcionais do modelo deve ser usada para interpretar os coeficientes estimados. Tomando-se a razão das taxas de falha de dois indivíduos,  $i$  e  $j$ , que têm os mesmos valores para as covariáveis com exceção da  $l$  – ésima, tem-se:

$$\frac{\lambda(t | x_i)}{\lambda(t | x_j)} = \exp\{\beta_l(x_{il} - x_{jl})\}, \quad (2.12)$$

que pode ser interpretado como a razão de taxas de falhas instantânea no tempo  $t$ . No entanto, como esta razão é constante para todo o acompanhamento, é possível eliminar a palavra instantânea da interpretação.

A estimativa por ponto para  $\exp(\beta_l)$  é obtida utilizando a propriedade de invariância do estimador de máxima verossimilhança parcial. Para obter a estimativa intervalar, é necessário uma estimativa do erro-padrão de  $\exp(\hat{\beta}_1)$ . Se o valor 1 pertencer ao intervalo estimado, indica não haver evidências de que as taxas de falhas apresentam diferenças significativas.

Mesmo sendo um modelo bem flexível, o modelo de Cox necessita de técnicas para avaliar a sua adequação. Sendo a suposição básica que é a de taxas de falha proporcionais que pode acarretar sérios vícios na estimação dos coeficientes do modelo ([Struthers e Kalbfleisch, 1986](#)).

## 2.5 Modelos Hierárquicos

A construção de uma estrutura conceitual requer conhecimento sobre os determinantes sociais e biológicos da doença. Considerações temporais também são relevantes. Por exemplo, fatores de risco podem determinar a probabilidade de adquirir COVID-19, o que por sua vez pode aumentar a mortalidade. O objetivo não é desenvolver estruturas abrangentes de causalidade da doença, mas examinar a implicação de tal modelagem para a análise epidemiológica dos determinantes. Esta estrutura é usada para aumentar a probabilidade de que nenhuma variável relevante seja deixada sem ajuste, porque considera critérios teóricos e estatísticos para construir os modelos de análise ([Victora et al., 1997](#)).

A determinação de quantos ou quais variáveis utilizar para a análise dos dados torna-se inacessível para uma grande quantidade de fatores de risco. Além disso, os fatores podem estar expostos a algum grau de colinearidade ou com uma instabilidade no modelo devido ao excesso ([Fuchs et al., 1996](#)). O modelo hierárquico proposto por Victora que tem como objetivo identificar um modelo que contemple um número suficiente de variáveis para a interpretação adequada dos dados é uma boa alternativa para estes problemas citados. A hierarquização das variáveis é realizada na etapa inicial e mantida ao percorrer da análise dos dados, em que é

possível selecionar aquelas com maior associação com o desfecho. Logo, um modelo que apresenta o número de variáveis indispensáveis para o teste das associações é gerado, em que não há saturação da quantidade de variáveis. O modelo hierarquizado também indica qual a ordem necessária em que as variáveis devem entrar. Essa hierarquia consiste em agrupar as variáveis em categorias, em que há uma variação dos determinantes distais aos proximais (Victora et al., 1997).

Portanto, primeiro foi determinado as variáveis de interesse a partir da busca realizada sobre a COVID-19. A seguir, foi estruturado um modelo hierarquizado para distinguir as relações entre as variáveis juntamente com a COVID-19. Assim, em cada bloco foi determinado as covariáveis que apresentam uma forte associação. Logo, é realizada a análise estatística em cada bloco, começando pelo mais distal e selecionando as covariáveis que apresentaram-se significativas ( $p$ -valor  $< 0.05$ ) passando para o próximo bloco, até chegar no modelo final com todas as covariáveis que foram significativas. Ressalta-se que os métodos empregados estão suscetíveis a erros e não possui uma única forma de identificar qual é o modelo melhor (Fuchs et al., 1996).

## 3 Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte que utilizou dados secundários do Banco de dados da SIVEP-Gripe. Mais informações sobre a base de dados foram discutidas na [Subseção 2.1.1](#). As análises deste estudo consideraram as observações de data do primeiro sintoma a partir de 17 de fevereiro de 2020, até a última atualização do site, 05 de abril de 2021. Para este trabalho, serão considerados casos confirmados da COVID-19. Como as informações estão disponíveis em domínio público, não foi necessário a aprovação no comitê de ética. As análises dos dados foram realizadas no software R, versão 4.0.2 ([R Core Team, 2019](#)) com os seguintes pacotes *Survival* ([Therneau, 2020](#)) e *Ggplot2* ([Wickham, 2016](#)). Nas análises realizadas, foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier ([Kaplan e Meier, 1958](#)) para estimar a função de sobrevivência do tempo até o desfecho. Foi utilizado a regressão de Cox ([Cox, 1972](#)) para os ajustes dos modelos, com as estimativas do *hazard ratio* e o intervalo de confiança de 95%. Foi realizada análise descritiva no banco de dados, sendo que as variáveis qualitativas foram descritas como frequência e porcentagem. As variáveis contínuas foram expressadas como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartilício.

O tempo de observação em dias até a ocorrência do desfecho foi considerada como a variável dependente. Essa variável é constituída pela data dos primeiros sintomas até a data de evolução que é representada pela data de ocorrência do óbito ou o fim do período de acompanhamento. Com a finalidade de identificar os fatores de risco e os fatores prognósticos para a ocorrência de óbitos pela COVID-19, o tempo de sobrevivência foi modelado utilizando-se o modelo hierárquico ([Victora et al., 1997](#)) como é demonstrado na [Figura 3.1](#). Conforme a [Figura 3.1](#) o bloco mais distal é constituído pelo bloco socioeconômico, onde contém informações sobre a unidade federativa, escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, ensino médio e ensino superior), idade (menor que 60 anos, 60 a 79 anos, maior que 80 anos), sexo e gestação (mulheres não gestantes, mulheres gestantes e homens) e raça/cor (branco e não branco - preta, amarela, parda e indígena). O segundo bloco é caracterizado pela presença ou ausência das seguintes condições de saúde: diabetes mellitus, doença hematológica crônica, Síndrome de Down, doença hepática crônica, distúrbios neurológicos, imunocomprometimento (tumor sólido, malignidade hematológica, doenças reumatóides ou transplante de órgãos), hipertensão, obesidade grave, doença respiratória, doenças cardiovasculares, doença renal crônica, asma. O bloco mais proximal é formado por critérios de temporalidade e uso de recursos hospitalares: a semana epidemiológica a utilização de UTI e suporte ventilatório (invasivo e não invasivo). As semanas epidemiológicas foram divididas em 4 ciclos conforme a quan-

tidade de óbitos que pode ser verificado na [Figura 4.3](#): o primeiro ciclo é formado pelos períodos de fevereiro/2020, março/2020, abril/2020 e maio/2020. O segundo ciclo é constituído pelos meses de junho/2020, julho/2020 e agosto/2020. O terceiro ciclo contém os meses de setembro/2020, outubro/2020 e novembro/2020. O quarto ciclo são os meses de dezembro/2020, janeiro/2021, fevereiro/2021, março/2021 e início de abril/2021. A semana epidemiológica de cada mês está de acordo com o calendário epidemiológico do Sistema de Informação de Agravos de Notificação ([Brasil, 2021a](#)). É importante ressaltar que mesmo a gestação sendo uma condição de saúde ela foi considerada no bloco socioeconômico por ser atrelada ao sexo. Apenas as variáveis do sexo, gestação, raça/cor e dos ciclos houveram recategorizações das variáveis do banco original. Um grande número das variáveis do banco possuem a categoria "Ignorado" e para as análises do estudo foram consideradas como missings.

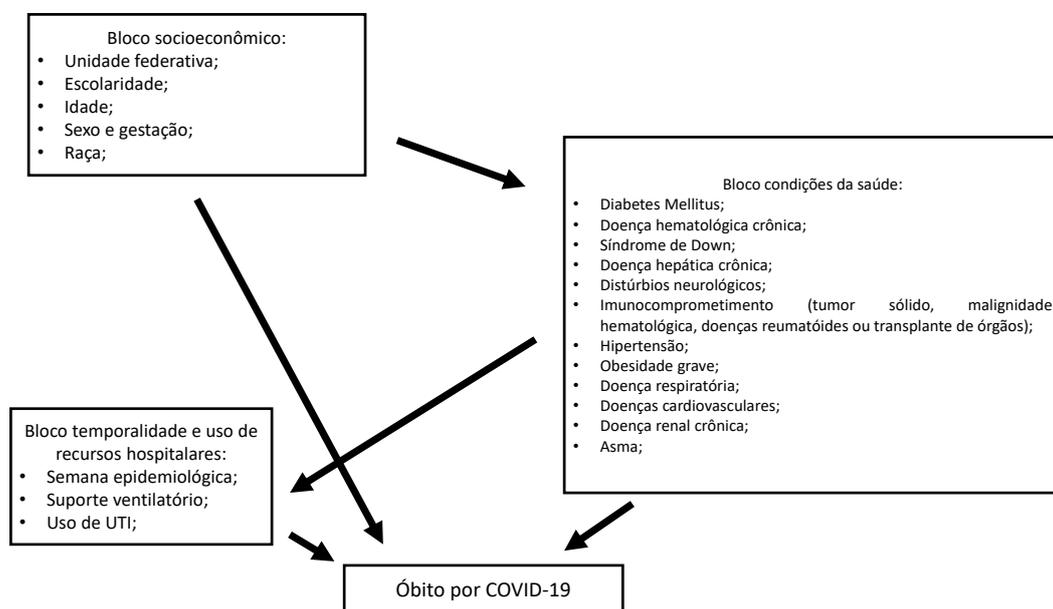


Figura 3.1: Modelo Hierárquico

Utilizou-se a regressão de Cox ([Cox, 1972](#)) para o ajuste do modelo no bloco mais distal (bloco socioeconômico) do modelo hierárquico que é considerado o modelo 1 da análise estatística. Os fatores de risco que atingirem o  $p$ -valor  $< 0,05$  continuaram no próximo modelo, o modelo 2, em que considerou os fatores de risco do bloco das condições de saúde. O mesmo foi realizado com o bloco de temporalidade e uso de recursos hospitalares (modelo 3 das análises) para chegar no modelo final. Foi estimado o *hazard ratio* e o intervalo de confiança de 95% dos modelos realizados.

## 4 Resultados

Até a data de 07 de abril de 2021 o banco do SIVEP-Gripe contava com 1.189.743 observações, sendo 688.238 identificados com SRAG por COVID-19 representando 61,8% dos casos notificados. SRAG não especificado também apresentou um grande número de observações, com 415.865 (37,3%) de casos. Por não serem especificados, não foram considerados nas análises. Foram retiradas as informações inconsistentes que possuíam a data dos primeiros sintomas ou a data da evolução maior que 07 de abril de 2021, totalizando 594.477 observações.

Nos estados brasileiros, São Paulo (SP) apresentou o maior número de casos com 182.036 (30,6%) indivíduos, seguido por Rio de Janeiro (RJ) com 61.761 (10,4%) casos e Minas Gerais (MG) com 45.892 (7,7%) observações. Os estados que apresentaram os menores números de casos foram Acre (AC) com apenas 681 (0,1%) observações e Roraima (RO) com 1347 (0,2%) casos. Todos os estados estão representados na [Figura 4.1](#). Já no mapa considerando a taxa por 100.000 habitantes na [Figura 4.2](#), Distrito Federal foi a unidade federativa que apresentou a maior taxa de casos, seguido por Amazonas e São Paulo. Também foram apresentadas as curvas de sobrevida estratificadas por estado e região no apêndice na [Figura B.3](#). É possível verificar que as curvas apresentaram-se ser diferentes na estratificação.

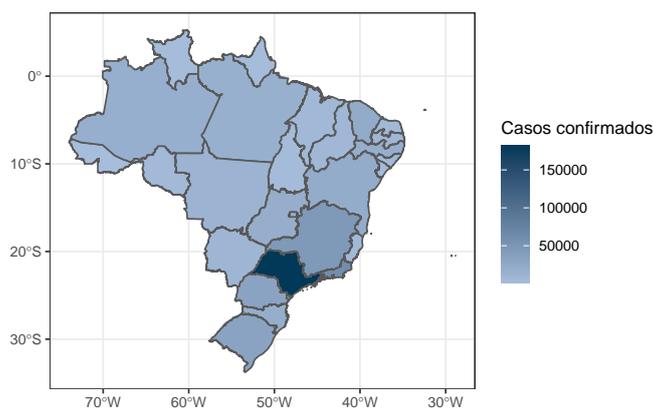


Figura 4.1: Distribuição dos casos confirmados da COVID-19 por unidade de federação no Brasil.

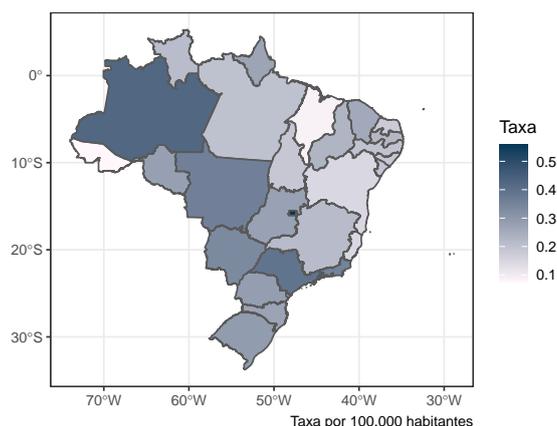


Figura 4.2: Distribuição da taxa por 100.000 habitantes dos casos confirmados da COVID-19 por unidade de federação no Brasil.

Na Tabela (4.1) observa-se que o sexo predominante dos indivíduos foi o masculino, com 331.821 (55,8%) casos, idade com maior frequência foi menor que 60 anos com 269.777 (45,4%) pessoas e a escolaridade foi ensino fundamental com 99.073 (44,9%) indivíduos. Na raça/cor, 233.355 (50,1%) das pessoas consideram-se não brancas. A comorbidade que apresentou maior frequência foram as doenças cardiovasculares com 207.465 (65,6%) pessoas. A seguinte é a Diabetes Mellitus com 152.923 (51,8%) indivíduos e depois os distúrbios neurológicos com 24.168 (9,9%) casos. A comorbidade com menor frequência foi a Síndrome de Down com 1571 (0,7%) indivíduos [Figura B.2](#). O ciclo que maior apresentou número de casos foi no 2º período, com 224.558 (37,8%) casos. Na [Figura 4.3](#) foi realizado o gráfico da quantidade de óbitos por semana epidemiológica onde está demarcado os ciclos considerados no modelo. É possível ver dois picos nas quantidades de mortes ao longo da pandemia no país.

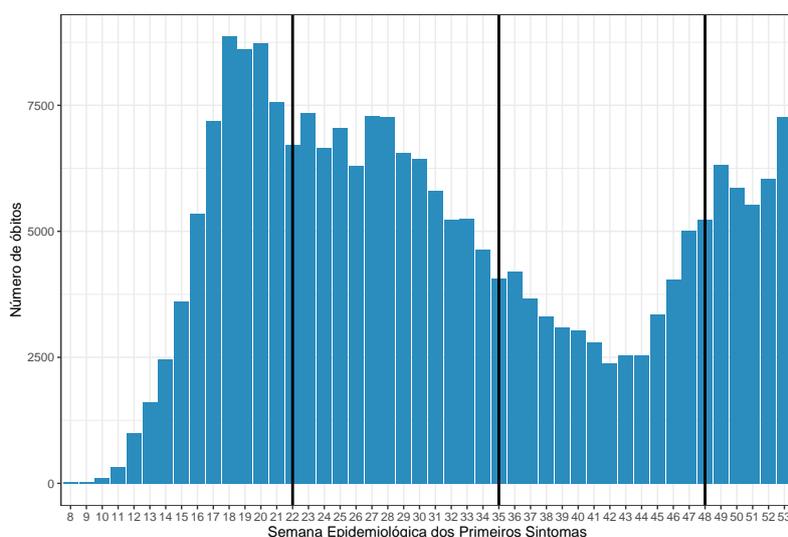


Figura 4.3: Semana Epidemiológica dos Primeiros Sintomas no Brasil - número de óbitos.

Na hospitalização, 261.315 (51,50%) dos pacientes necessitaram de suporte ventilatório não invasivo e 200.142 (37,8%) dos pacientes esteve na UTI. Dos doze sinais e sintomas avaliados, os mais comuns foram a dispneia com 414.027 (77,9%) casos e tosse 411.490 (77,4%) casos. Vômito foi o sinal e sintoma menos comum com apenas 46521 (10,7%) casos. Todos os sintomas podem ser verificados na [Tabela C.1](#) e na ?? do apêndice.

Na evolução dos casos na [Figura B.1](#), 374.838 (63,0%) dos pacientes evoluíram para a cura e 217.897 (36,7%) foram óbitos. Apenas 0,3% foram óbitos por outras causas. Foram 564.853 (97,1%) pacientes hospitalizados. O tempo mediano da data dos primeiros sintomas até a evolução do caso foi de 15 dias. No estimador de Kaplan-Meier, [Figura 4.4](#), pode-se verificar que quanto maior o tempo, menor a probabilidade do indivíduo sobreviver. A mediana de sobrevida foi de 29 dias e a probabilidade de sobrevida após os 30 dias é 47,9%.

Tabela 4.1: Características sociodemográficas e clínicas dos casos de COVID-19, SIVEP-Gripe 2020-21.

	<b>N = 594.477</b>	<b>Completo***</b>
Sexo e gestação n (%)		594.376
Mulheres não gestantes	257.987 (43,4)	
Mulheres gestantes	4.568 (0,8)	
Homens	331.821 (55,8)	
Idade n (%)		594.477
Menor que 60 anos	269.777 (45,4)	
60 - 79 anos	233.552 (39,3)	
Maior ou igual a 80 anos	91.148 (15,3)	
Escolaridade n (%)		220.792
Analfabeto	19.885 (9,0)	
Fundamental	99.073 (44,9)	
Médio (1º a 3º ano)	67.374 (30,5)	
Superior	34.460 (15,6)	
Diabetes Mellitus n (%)	152.923 (51,8)	295.106
Obesidade grave n (%)	37.074 (15,3)	242.915
Doença respiratória n (%)	23.576 (9,6)	244.304
Doenças cardiovasculares n (%)	207.465 (65,6)	316.157
Doença hematológica crônica n (%)	4.630 (1,9)	238.091
Síndrome de Down n (%)	1.571 (0,7)	237.833
Doença hepática crônica n (%)	5.441 (2,3)	237.556
Asma n (%)	15.933 (6,6)	241.272
Distúrbios neurológicos n (%)	24.168 (9,9)	244.587
Imunocomprometimento* n (%)	15.916 (6,6)	240.399
Doença renal crônica n (%)	24.856 (10,2)	244.136
Semana epidemiológica dos primeiros sintomas n (%)		594.477
1º ciclo	144786 (24,4)	
2º ciclo	224558 (37,8)	
3º ciclo	140357 (23,6)	
4º ciclo	84776 (14,3)	
Suporte ventilatório n (%)		507.252
Não	139.664 (27,5)	
Sim, invasivo	106.273 (20,9)	
Sim, não invasivo	261.315 (51,5)	
Unidade de terapia intensiva n (%)		528.827
Não	328.685 (62,2)	
Sim	200.142 (37,8)	
Raça/cor		466.198
Branca	232.843 (49,9)	
Não branca	233.355 (50,1)	
Tempo até evolução	15 (10 - 22)	

\*Imunocomprometimento = tumor sólido, malignidade hematológica, doenças reumatóides ou transplante de órgãos

\*\*Os percentuais foram informados sem os missings

\*\*\*A coluna "completos" refere-se ao número de casos com informação na base de dados

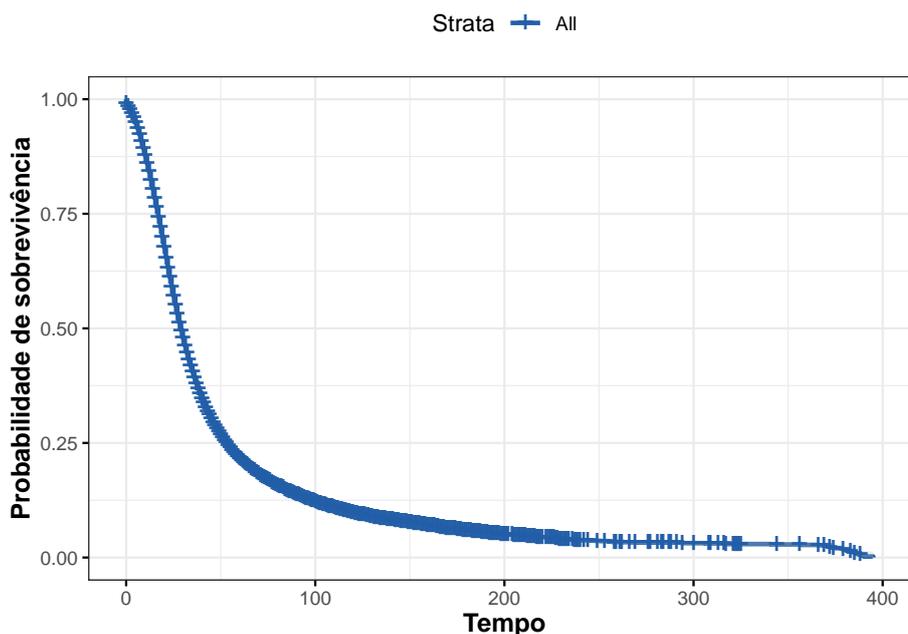


Figura 4.4: Curva de sobrevivência estimada dos casos de COVID-19, SIVEP-Gripe 2020-21.

Na [Tabela 4.2](#) são apresentados os resultados dos 3 modelos realizados do modelo hierárquico da [Figura 3.1](#). No modelo do bloco mais distal (bloco socioeconômico) encontrou-se todas as variáveis significativas ( $p$ -valor  $< 0,05$ ), portanto, todas as variáveis (estado, escolaridade, idade, raça, sexo e gestação) continuam no próximo modelo. A escolaridade foi um fator de proteção para a mortalidade da COVID-19. Quem possui ensino superior apresentou menor HR: 0,63 e IC 95% (0,61; 0,65). Já para a idade, percebe-se que quanto maior a idade, maior o risco de óbito. Para indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos o HR foi de 3,11 (3,05; 3,18). Na comparação de indivíduos brancos e não brancos, obteve-se um maior risco de óbito em indivíduos não brancos, com HR: 1,04 (1,02; 1,06). Neste modelo, a quantidade de observações foi de 209.426 com 78.690 o número de óbitos. A quantidade de missings foi de 385.051.

No segundo modelo proposto, do bloco das condições de saúde apenas Síndrome de Down e Doenças Cardiovasculares não foram significativas. Portanto, são retiradas do próximo modelo realizado. Somente asma apresentou ser um fator protetor com o HR: 0,87 (0,82; 0,92). A doença hepática apresentou o maior risco de óbito entre os fatores com HR: 1,33 (1,24; 1,43). Ou seja, 33% de risco maior de ir a óbito a cada unidade de tempo do que um indivíduo que não tenha doença hepática. O segundo fator com maior HR foram as doenças neurológicas com 1,24 (1,20; 1,29). Por seguinte, o terceiro fator foi a doença renal crônica com HR 1,23 (1,18; 1,27). A quantidade de observações neste modelo foi 94.604, com 39.011 óbitos e 499.873 missings.

O terceiro modelo realizado no bloco temporalidade e uso de recursos hospitalares todas as variáveis foram significativas. Portanto, o terceiro modelo realizado foi considerado o modelo final. Tanto o uso de suporte ventilatório quanto a internação em UTI aumentaram a probabilidade de óbito. O uso de suporte ventilatório invasivo apresentou um HR: 2,11 (2,03; 2,19) e o HR do suporte ventilatório não invasivo

foi de 1,41 (1,36; 1,46). Para quem esteve na UTI o HR estimado foi de 1,05 (1,02; 1,08). Reforça-se que a utilização de ventilação mecânica sinaliza um agravamento (por fatores mensurados e não mensurados) do quadro do paciente. Uma questão interessante é que os ciclos da pandemia apresentaram-se como fatores protetores, sendo o terceiro ciclo (que representa as semanas epidemiológicas 35 a 48) o HR mais baixo com 0,87 (0,84; 0,90). No modelo final, o número de observações foi de 88.567, com 36.332 óbitos e 505.910 missings.

Tabela 4.2: Modelos ajustados

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Estado						
São Paulo	-					
Acre	2,21 (1,85; 2,63)	<0,001	1,90 (1,45; 2,49)	<0,001	1,99 (1,42 ; 2,79)	<0,001
Alagoas	1,09 (0,96; 1,25)	0,175	1,14 (0,94; 1,38)	0,183	1,11 (0,91; 1,35)	0,308
Amazonas	1,47 (1,42; 1,52)	<0,001	1,44 (1,36; 1,52)	<0,001	1,40 (1,32; 1,48)	<0,001
Amapá	0,92 (0,84; 1,01)	0,094	0,97 (0,86; 1,10)	0,680	0,91 (0,80; 1,03)	0,142
Bahia	1,18 (1,13; 1,23)	<0,001	0,97 (0,91; 1,04)	0,436	0,92 (0,86; 0,99)	0,020
Ceará	1,40 (1,34; 1,45)	<0,001	1,28 (1,21; 1,37)	<0,001	1,29 (1,21; 1,37)	<0,001
Distrito Federal	1,31 (1,19; 1,45)	<0,001	1,14 (0,99; 1,32)	0,071	0,96 (0,82; 1,11)	0,553
Espírito Santo	1,68 (1,57; 1,78)	<0,001	1,36 (1,19; 1,55)	<0,001	1,29 (1,10; 1,51)	0,002
Goiás	1,07 (1,03; 1,12)	0,001	1,04 (0,98; 1,10)	0,155	1,08 (1,02; 1,15)	0,008
Maranhão	1,71 (1,62; 1,80)	<0,001	1,71 (1,59; 1,83)	<0,001	1,46 (1,35; 1,59)	<0,001
Minas Gerais	1,19 (1,15; 1,22)	<0,001	1,21 (1,17; 1,25)	<0,001	1,25 (1,21; 1,30)	<0,001
Mato Grosso do Sul	0,88 (0,84; 0,93)	<0,001	0,91 (0,85; 0,98)	0,012	0,90 (0,84; 0,97)	0,008
Mato Grosso	0,63 (0,59; 0,68)	<0,001	1,11 (1,01; 1,22)	0,036	1,11 (1,00; 1,23)	0,041
Pará	1,17 (1,13; 1,22)	<0,001	1,22 (1,15; 1,29)	<0,001	1,23 (1,16; 1,31)	<0,001
Paraíba	1,22 (1,14; 1,31)	<0,001	1,17 (1,08; 1,27)	<0,001	1,07 (0,99; 1,17)	0,106
Pernambuco	1,56 (1,47; 1,64)	<0,001	1,62 (1,49; 1,75)	<0,001	1,62 (1,49; 1,77)	<0,001
Piauí	0,91 (0,86; 0,98)	0,009	0,94 (0,86; 1,02)	0,140	0,90 (0,83; 0,98)	0,021
Paraná	0,96 (0,92; 1,00)	0,035	0,97 (0,93; 1,02)	0,280	0,96 (0,91; 1,01)	0,089
Rio de Janeiro	2,47 (2,41; 2,53)	<0,001	1,70 (1,62; 1,79)	<0,001	1,60 (1,51; 1,69)	<0,001
Rio Grande do Norte	1,11 (1,05; 1,18)	<0,001	0,87 (0,78; 0,99)	0,030	0,82 (0,73; 0,93)	0,002
Rondônia	1,36 (1,26; 1,47)	<0,001	0,99 (0,84; 1,16)	0,884	0,84 (0,71; 0,99)	0,039
Roraima	3,47 (3,17; 3,81)	<0,001	2,80 (2,48; 3,17)	<0,001	1,98 (1,74; 2,25)	<0,001
Rio Grande do Sul	0,82 (0,80; 0,85)	<0,001	0,80 (0,77; 0,84)	<0,001	0,75 (0,72; 0,79)	<0,001
Santa Catarina	0,86 (0,83; 0,90)	<0,001	0,92 (0,88; 0,96)	<0,001	0,86 (0,83; 0,90)	<0,001
Sergipe	2,24 (2,13; 2,35)	<0,001	1,93 (1,75; 2,12)	<0,001	1,50 (1,36; 1,65)	<0,001
Tocantins	1,27 (1,17; 1,37)	<0,001	1,21 (1,09; 1,34)	<0,001	1,08 (0,97; 1,20)	0,177
Escolaridade						
Analfabeto	-					
Fundamental	0,94 (0,92; 0,97)	<0,001	0,91 (0,88; 0,94)	<0,001	0,90 (0,87; 0,94)	<0,001
Ensino Médio	0,79 (0,77; 0,81)	<0,001	0,78 (0,75; 0,81)	<0,001	0,78 (0,75; 0,81)	<0,001
Ensino Superior	0,63 (0,61; 0,65)	<0,001	0,62 (0,59; 0,64)	<0,001	0,60 (0,57; 0,63)	<0,001
Idade						
≤ 60 anos	-					
60 - 79 anos	1,94 (1,91; 1,97)	<0,001	1,59 (1,55; 1,64)	<0,001	1,53 (1,49; 1,57)	<0,001
≥ 80 anos	3,11 (3,05; 3,18)	<0,001	2,58 (2,50; 2,66)	<0,001	2,55 (2,47; 2,63)	<0,001
Sexo e gestação						
Mulheres não gestantes	-					
Mulheres gestantes	0,38 (0,32; 0,45)	<0,001	0,43 (0,33; 0,55)	<0,001	0,49 (0,38; 0,64)	<0,001
Homens	1,07 (1,06; 1,09)	<0,001	1,09 (1,07; 1,11)	<0,001	1,06 (1,04; 1,09)	<0,001
Raça - não branco	1,04 (1,02; 1,06)	<0,001	1,02 (0,99; 1,04)	0,155	1,02 (0,99; 1,04)	0,156
Diabetes Mellitus			1,08 (1,06; 1,10)	<0,001	1,06 (1,04; 1,08)	<0,001
Obesidade grave			1,09 (1,06; 1,13)	<0,001	1,01 (0,98; 1,04)	0,614
Doença respiratória			1,14 (1,10; 1,18)	<0,001	1,10 (1,06; 1,14)	<0,001
Doença cardiovascular			1,02 (1,00; 1,04)	0,071		
Doença hematológica			1,13 (1,04; 1,22)	0,003	1,14 (1,05; 1,23)	0,002
Síndrome de Down			0,92 (0,80; 1,07)	0,284		
Doença hepática			1,33 (1,24; 1,43)	<0,001	1,29 (1,20; 1,39)	<0,001
Asma			0,87 (0,82; 0,92)	<0,001	0,88 (0,84; 0,94)	<0,001
Distúrbios neurológicos			1,24 (1,20; 1,29)	<0,001	1,24 (1,19; 1,27)	<0,001
Imunocomprometimento*			1,21 (1,16; 1,26)	<0,001	1,20 (1,15; 1,25)	<0,001
Doença renal crônica			1,23 (1,18; 1,27)	<0,001	1,20 (1,16; 1,24)	<0,001
Semana epidemiológica						
1º ciclo					-	
2º ciclo					0,95 (0,92; 0,98)	0,001
3º ciclo					0,87 (0,84; 0,90)	<0,001
4º ciclo					0,95 (0,92; 0,99)	0,008
Suporte ventilatório						
Não					-	
Sim, invasivo					2,11 (2,03; 2,19)	<0,001
Sim, não invasivo					1,14 (1,10; 1,18)	<0,001
UTI						
Não					-	
Sim					1,05 (1,02; 1,08)	<0,001

\*Imunocomprometimento = tumor sólido, malignidade hematológica, doenças reumatóides ou transplante de órgãos

## 5 Discussão

Destaca-se entre os resultados a alta mortalidade pela COVID-19, além disso os fatores de risco de óbitos fatores de risco de óbito foram encontrados em quem precisou de suporte ventilatório, ficou em unidades de terapia intensiva, em pessoas mais velhas, do sexo masculino, com doença hepática, neurológica e em indivíduos imunocomprometidos. As evidências apontam que o efeito da regionalidade e étnico (não brancos) aumentam a mortalidade impulsionado pelos níveis mais baixos de desenvolvimento socioeconômico, assim como apontam importante efeito das comorbidades e do nível educacional.

Os resultados ajustados pelas unidades federativas ratificam a iniquidade social e o seu impacto na probabilidade de óbito por COVID-19. Com o ranqueamento dos maiores *hazard ratios* neste âmbito, observa-se que das 8 primeiras categorias quando comparadas a São Paulo, maior registro da COVID-19 no Brasil, há a presença predominante pela região nordeste e norte, sendo Roraima, Rio de Janeiro, Sergipe, Acre, Maranhão, Espírito Santo, Pernambuco e Amazonas respectivamente, acompanhadas pelas demais unidades federativas, também predominantemente localizadas nestas regiões. A vastidão do território brasileiro é moldada pelas desigualdades regionais dotadas de diferentes dinâmicas econômicas, sociais, culturais e demográficas (Penna, 2013). Mesmo com diferenças ao longo do tempo, observa-se que os estados que mais apresentaram óbitos foram em locais de maior vulnerabilidade. Acredita-se que nas áreas de maior vulnerabilidade os brasileiros têm sobrevivido com acesso limitado a testes diagnósticos, vacinas e seguridade social. A desigualdade social brasileira constituída por menor desenvolvimento humano e maior concentração de renda, com estratos da população vivendo em situação precária, em função tanto da dificuldade de acesso a saneamento básico quanto das condições de habitação e aglomeração, intensifica exponencialmente a gravidade desta pandemia. Essas diferenças devem afetar as políticas públicas e a alocação de recursos em saúde, uma vez que as políticas de saúde devem estar alinhadas às necessidades da população e promover a equidade (Hart, 1971). Embora presente antes da pandemia, a desigualdade em saúde pode aumentar com a presença da COVID-19, gerar riscos de desfechos diferentes ao contrair a doença e agravamento do quadro em indivíduos.

Outros fatores que apresentaram significância para a maior probabilidade de óbitos foram a escolaridade e a raça, o que está de acordo com as evidências anteriores. Um menor nível de escolaridade foi associado a mais mortalidade. Essa situação provavelmente se relaciona ao fato de que pessoas com maior escolaridade tendem a obter melhores condições financeiras com estabilidade, maior acesso e uso dos serviços de saúde, acesso às informações e cuidados coordenados em saúde (Wil-

kinson et al., 1998). Além disso, a desigualdade entre os diferentes grupos raciais é uma característica marcante e que persiste historicamente, com repercussão nas desvantagens experimentadas pela população negra em relação à população branca (IBGE, 2021). A compreensão destas disparidades é fundamental para instrumentalizar a elaboração de políticas e programas voltados para o combate à pandemia da COVID-19, assim como aos cuidados em saúde pós-pandemia, que deixará inúmeras sequelas principalmente a esta população, respeitando os princípios e diretrizes do sistema único de saúde de maneira equitativa e pautada na integralidade da saúde (Lewis et al., 2015).

A faixa etária populacional é significativamente associada a maior *hazard ratio* de mortalidade, sendo que, quanto mais idoso, maior o risco de óbito. O processo de envelhecimento brasileiro foi fortemente atingido pela COVID-19. Há aproximadamente 20 anos, acreditava-se que as tendências de mortalidade da população idosa representavam adequadamente as suas condições de saúde (Crimmins, 2004). Entretanto, logo percebeu-se que a redução da mortalidade não implicava em anos adicionais com saúde, autonomia e qualidade de vida (Jang e Kim, 2010). Nesse sentido, as doenças crônicas, uso de tabaco, níveis inadequados de exercícios físicos, obesidade e hipertensão são achados frequentes nesta população (Leite-Cavalcanti et al., 2009; Pimenta et al., 2015). Além disso, comumente, indivíduos idosos apresentam múltiplas comorbidades, sendo que, a média é de aproximadamente 5,8 condições crônicas simultâneas (Campolina et al., 2013; Barros et al., 2011; Lima-Costa et al., 2011). Fatos que provavelmente contribuíram para a alta mortalidade de idosos por COVID-19 e que exigirá da sociedade como um todo esforços direcionados para os cuidados coordenados deste grupo etário.

Sabe-se que a multimorbidade é um problema de saúde pública brasileiro (Carvalho et al., 2017; Smith et al., 2016) e que as doenças crônicas existentes estão significativamente associadas aos maiores *hazard ratios* de mortalidade da COVID-19. A combinação de diferentes doenças tende a criar processos inflamatórios, aumentando a susceptibilidade a diferentes problemas de saúde, entre eles, as doenças infecciosas agudas (Lopardo et al., 2018). Acredita-se que o mecanismo biológico deficitário aumenta o risco das infecções e diminui a capacidade de resposta imunológica do corpo (Friedman e Shorey, 2019). Nesse sentido, a significância estatística de risco para o sexo masculino, possivelmente se dá pelo fato de que o uso regular de serviços de saúde é frequentemente maior entre as mulheres do que entre os homens em todas as faixas etárias (Green e Pope, 1999). Os problemas de saúde afetam tanto homens, quanto mulheres, porém há uma tendência maior de cuidado, procura aos serviços de saúde e adesão aos tratamentos por mulheres do que por homens, o que pode justificar a maior mortalidade em homens.

Quando analisados os *hazard ratios* das doenças crônicas, observa-se que a única comorbidade tida como fator protetor foi a asma. Teoricamente, as pessoas com asma deveriam ter suscetibilidade e gravidade aumentadas para o COVID-19 devido a uma resposta imune antiviral deficiente e a tendência de exacerbação induzida por vírus respiratórios comuns. Entretanto, os artigos existentes corroboram com os achados presentes neste estudo, visto que não mostram uma alta prevalência de indivíduos asmáticos entre os pacientes infectados. Aspectos referentes à resposta imune do tipo 2 e o acúmulo de eosinófilos podem ser efeitos protetores potenciais, assim como a terapia convencional de corticosteroides inalados, imunoterapia com alérgeno e anticorpo monoclonal anti-IgE, que também pode reduzir os riscos de os

asmáticos sofrerem infecção do vírus por meio do alívio da inflamação ou do aumento da defesa antiviral (Liu et al., 2020).

A doença hepática na população brasileira demonstrou o maior *hazard ratio* para a mortalidade por COVID-19, fato surpreendente, pois na maioria dos estudos realizados até o momento as doenças cardiovasculares eram as predominantes (Gao et al., 2020; Yang et al., 2020b). Em pessoas com doença hepática crônica, principalmente em estágios avançados, a COVID-19 pode comprometer criticamente a sobrevivência e desencadear descompensação (Télez e Mateos, 2020). Ademais, o tratamento nesta subpopulação é complexo devido à potencial hepatotoxicidade de alguns dos medicamentos utilizados. Os estudos publicados realizados na China forneceram dados díspares sobre a prevalência da doença hepática em indivíduos que haviam contraído COVID-19, com proporções variando entre 14-50% (Huang et al., 2020; Xu et al., 2020a; Chen et al., 2020b). No Brasil, este estudo revela que esse grupo específico representa o principal grupo de risco entre as comorbidades para mortalidade da COVID-19.

Outro resultado surpreendente é o *hazard ratio* das doenças neurológicas, que foi o segundo com maior efeito. Evidências recentes sugerem que há uma relação entre distúrbios neurológicos e a COVID-19 de uma forma muito imprevisível (Ferini-Strambi e Salsone, 2020; Wu et al., 2020; Chen e Yu, 2020). Observou-se que a neuropatologia da Doença de Parkinson pode ser um fator protetor contra a infecção por SARS-CoV-2, enquanto que a esclerose múltipla é um fator de risco, principalmente somada a idade e avanço da doença. Assim, tem-se que entre as diferentes patologias de lesões neurológicas, algumas são mais vulneráveis do que as outras e que conjuntamente podem expressar um alto risco de óbito (Ferini-Strambi e Salsone, 2020). Além disso, é preciso levar em consideração que existem fatores de risco potenciais coexistindo, como a idade, sexo e complicações adjacentes (Bianchetti et al., 2020; Covino et al., 2020).

Outra patologia com maior potencial de mortalidade foi a dos indivíduos com imunocomprometimento. Até a presente data, poucos estudos foram realizados em pacientes com estado de imunocomprometimento (tumor sólido, malignidade hematológica, doenças reumatóides ou transplante de órgãos). Uma coorte de pacientes com imunossupressão internados em um Hospital da França mostrou que o mau prognóstico foi frequente nesta população quando expostos ao COVID-19. Sabe-se que os imunossupressores atingem a imunidade humoral e a ação dos neutrófilos, com um risco maior de infecções virais, com possivelmente aumento da gravidade (Minotti et al., 2020). O que se confirmou neste estudo, apontando a alta probabilidade de morte.

Vale ressaltar que a mortalidade está associada significativamente à necessidade da permanência em unidades de terapia intensiva e com o uso de suporte ventilatório, sendo os invasivos com o maior *hazard ratio*. Entende-se que a ida para unidade de terapia intensiva, assim como o uso de suporte ventilatório seja decorrente de maior gravidade dos acometimentos da COVID-19, principalmente devido ao quadro de insuficiência respiratória aguda (Guan et al., 2020a). Logo, os casos severos apresentam maior risco de óbito.

Uma importante limitação deste estudo é a qualidade dos dados utilizados. Percebe-se nas análises que os ciclos da pandemia, ao decorrer do tempo, mostraram menor probabilidade de óbito, sendo fatores protetores; porém, na prática, sabemos que o nosso sistema de saúde colapsou e muitos foram os casos da COVID-19 no ano

de 2021. A inexperiência das equipes médicas com a doença pode ser um fator que tenha influenciado a probabilidade de óbito no início da pandemia, assim como a dificuldade de interpretar as mudanças nas taxas de mortalidade hospitalar durante o curso da pandemia devido a ondas de infecção por SARS-CoV-2 ocorrendo em estados e períodos diferentes, entre populações com padrões variados (Roth et al., 2021). Um estudo avaliou a subnotificação de casos confirmados de COVID-19 no Brasil e os seus resultados indicam que as notificações de casos confirmados no Brasil representaram apenas 9,2% (IC95% 8,8% - 9,5%) dos números reais, o que pode ter influenciado fortemente na significância estatística dos ciclos da pandemia, assim como os dados de vigilância mais atuais ainda podem vir a ser digitados, especialmente no último ciclo. Além disso, sabe-se que na prática, um importante infortúnio é a qualidade do preenchimento adequado de cada variável no sistema. A completude dos dados nem sempre é observada, havendo uma lógica de relevância no preenchimento das informações, pelo pressuposto da importância atribuída a essa informação para o setor saúde (Mello Jorge de et al., 2010). Assim, algumas informações importantes não são coletadas ou são dadas como “ignoradas” e não preenchidas no sistema. Nesse processo, algumas variáveis como sexo e idade são priorizadas e outras como raça/cor e escolaridade são ignoradas (Galvão e Roncalli, 2021).

## 6 Conclusão

Este foi o primeiro estudo brasileiro que avaliou um modelo hierárquico com análise de sobrevivência para descrever a mortalidade por COVID-19. Além disso, os importantes achados populacionais brasileiros deste estudo identificam os grupos mais suscetíveis ao óbito por COVID-19 no Brasil, sendo estes os casos graves internados em unidades de terapia intensiva, em uso de suporte ventilatório invasivo, idosos, homens, não brancos, com baixa escolaridade, que vivem nas regiões norte e nordeste, com doença hepática, neurológica ou imunocomprometido. Neste cenário, é importante que se direcionem esforços para a criação de estratégias, subsidiadas por evidências científicas para o controle da pandemia da COVID-19 e de apoio, com medidas preventivas adequadas, a esses grupos populacionais específicos, evitando o aumento dos casos de mortalidade. Os problemas da saúde brasileira já conhecidos tornaram-se ainda mais evidentes com a pandemia. Faz-se necessário que os grupos de risco e as populações marginalizadas tenham atenção, recursos e os engajamentos necessários de todas as esferas da sociedade. Dada a natureza global da pandemia, dados brasileiros podem colaborar no combate à pandemia em outros países. Espera-se que os achados deste estudo possam contribuir para um adequado planejamento governamental com vistas à prevenção, controle clínico e epidêmico da doença e para que haja um melhor planejamento e organização na gestão pública, gerenciando os maiores grupos de riscos.

Para trabalhos futuros planeja-se fazer imputação dos dados faltantes, assim como verificar a interação dos ciclos da pandemia com as unidades federativas brasileiras, fazer as análises apenas com adultos maiores de 18 anos e investigar outras bases de dados nacionais.

## Referências Bibliográficas

- Abate, S. M., Checkol, Y. A., Mantedafro, B., e Basu, B. (2020). Prevalence and risk factors of mortality among hospitalized patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 10.
- ADA (2021). Diabetes and covid-19: Frequently asked questions. [Online; accessed May 02, 2021].
- Ali, H., Daoud, A., Mohamed, M. M., Salim, S. A., Yessayan, L., Baharani, J., Murtaza, A., Rao, V., e Soliman, K. M. (2020). Survival rate in acute kidney injury superimposed covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 42(1):393–397.
- Araujo, P. R. d., Rodrigues, L. M. C., de Sousa, S. M. G., Cruz, D. L., Sampaio, F. S. F., dos Santos, S. C., da Silva Ferreira, M. T., de Menezes Dantas, J., da Silva, L. S., e Magalhães, P. R. S. (2021). Desafios e inovações no uso de ferramentas tecnológicas para a vigilância epidemiológica em tempos de covid-19. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(1):e5768–e5768.
- Bambra, C., Albani, V., e Franklin, P. (2020). Covid-19 and the gender health paradox. *Scandinavian Journal of Public Health*.
- Baqui, P., Bica, I., Marra, V., Ercole, A., e van Der Schaar, M. (2020). Ethnic and regional variations in hospital mortality from covid-19 in brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health*.
- Barros, M. B. d. A., Francisco, P. M. S. B., Lima, M. G., e César, C. L. G. (2011). Social inequalities in health among the elderly. *Cadernos de Saúde Pública*, 27:s198–s208.
- Bastos, L. S., Niquini, R. P., Lana, R. M., Villela, D. A., Cruz, O. G., Coelho, F. C., Codeço, C. T., e Gomes, M. F. (2020). Covid-19 e hospitalizações por srag no brasil: uma comparação até a 12<sup>a</sup> semana epidemiológica de 2020. *Cadernos de Saúde Pública*, 36.
- Bianchetti, A., Rozzini, R., Guerini, F., Boffelli, S., Ranieri, P., Minelli, G., Bianchetti, L., e Trabucchi, M. (2020). Clinical presentation of covid19 in dementia patients. *The journal of nutrition, health & aging*, 24:560–562.
- Brasil (2020a). Diário oficial da união. portaria n 188, de 03 de fevereiro de 2020. [Online; accessed May 02, 2021].

- Brasil (2020b). Diário oficial da união. portaria n 356, de 11 de março de 2020. [Online; accessed May 02, 2021].
- Brasil (2021a). Sistema de informação de agravos de notificação - calendário epidemiológico 2020 / 2021.
- Brasil, M. d. S. (2013). Diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de down. [Online; accessed May 02, 2021].
- Brasil, M. d. S. (2020c). Protocolo de manejo clínico da covid-19 na atenção especializada.
- Brasil, M. d. S. (2021b). Covid-19: Registro de casos suspeitos no e-sus ve.
- Brasil, M. d. S. (2021c). e-sus vigilância epidemiológica (e-sus ve).
- Brasil, M. d. S. (2021d). Gerenciador de ambiente laboratorial (gal).
- Brasil, M. d. S. (2021e). Guia de vigilância epidemiológica - emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019.
- Brasil, M. d. S. (2021f). Ministério da saúde monitora novas variantes do vírus sars-cov-2. [Online; accessed May 02, 2021].
- Brasil, M. d. S. (2021g). Painel coronavírus. [Online; accessed May 02, 2021].
- Campolina, A. G., Adami, F., Santos, J. L. F., e Lebrão, M. L. (2013). A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. *Cadernos de Saúde Pública*, 29(6):1217–1229.
- Carvalho, C. R. R. d., Junior, C. T., e Franca, S. A. (2000). Iii consenso brasileiro de ventilação mecânica.
- Carvalho, J. N. d., Roncalli, Â. G., Cancela, M. d. C., e Souza, D. L. B. d. (2017). Prevalence of multimorbidity in the brazilian adult population according to socioeconomic and demographic characteristics. *PloS one*, 12(4).
- Carvalho, M. S., Andreozzi, V. L., Codeço, C. T., Campos, D. P., Barbosa, M. T. S., e Shimakura, S. E. (2011). *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. SciELO-Editora FIOCRUZ.
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., et al. (2020a). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5):2620–2629.
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., et al. (2020b). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of covid-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395(10226):809–15.

- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., et al. (2020c). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in wuhan, china: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223):507–513.
- Chen, X. e Yu, B. (2020). First two months of the 2019 coronavirus disease (covid-19) epidemic in china: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. *Global health research and policy*, 5(1):1–9.
- Cintha, L. M., Machado, R. R., e Moro, C. M. C. (2016). Métodos para avaliação de sistema de informação em saúde. *Journal of Health Informatics*, 8(2).
- Collett, D. (2015). *Modelling survival data in medical research*. CRC press.
- Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. (2006). *Análise de sobrevivência aplicada*. Editora Blucher.
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-ncov) by real-time rt-pcr. *Eurosurveillance*, 25(3).
- Covino, M., De Matteis, G., Santoro, M., Sabia, L., Simeoni, B., Candelli, M., Ojetti, V., e Franceschi, F. (2020). Clinical characteristics and prognostic factors in covid-19 patients aged  $\geq 80$  years. *Geriatrics & gerontology international*, 20(7):704–708.
- Cox, D. R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34(2):187–202.
- Cox, D. R. (1975). Partial likelihood. *Biometrika*, 62(2):269–276.
- Crimmins, E. M. (2004). Trends in the health of the elderly. *Annu. Rev. Public Health*, 25:79–98.
- Drosten, C., Gunther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R., et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348:1967–76.
- Faria, N. R., Claro, I. M., Candido, D., Moyses Franco, L., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Silva, C. A., Sales, F. C., Manuli, E. R., Aguiar, R. S., et al. (2021). Genomic characterisation of an emergent sars-cov-2 lineage in manaus: preliminary findings. *Virological*.
- Fauci, A. e Lane, HC, R. R. (2020). Covid-19-navigating the uncharted, editorial published on february 28, 2020, at. *The New England Journal of Medicine*.
- Ferini-Strambi, L. e Salsone, M. (2020). Covid-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *Journal of neurology*, pages 1–11.
- for Biotechnology Information, N. C. (2021). Litcovid.
- Friedman, E. e Shorey, C. (2019). Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. *Health Psychology*, 38(9):791.

- Fuchs, S. C., Victora, C. G., e Fachel, J. (1996). Hierarchical model: a proposal for model to be applied in the investigation of risk factors for dehydrating diarrhea. *Revista de saude publica*, 30(2):168–178.
- Galvão, M. H. R. e Roncalli, A. G. (2021). Factors associated with increased risk of death from covid-19: a survival analysis based on confirmed cases. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23:e200106.
- Gao, Q., Hu, Y., Dai, Z., Xiao, F., Wang, J., e Wu, J. (2020). The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (covid-19) in jingmen, hubei, china. *Medicine*, 99(23):e20605.
- Gates, B. (2020). Responding to covid-19 — a once-in-a-century pandemic? *The New England Journal of Medicine*, 382:1677–79.
- Gralinski, L. E. e Menachery, V. D. (2020). Return of the coronavirus: 2019-ncov. *Viruses*, 12(2):135.
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., et al. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with sars-cov-2 admitted to icus of the lombardy region, italy. *Jama*, 323(16):1574–1581.
- Green, C. A. e Pope, C. R. (1999). Gender, psychosocial factors and the use of medical services: a longitudinal analysis. *Social science & medicine*, 48(10):1363–1372.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., et al. (2020a). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *The New England Journal of Medicine*, 382:1708–20.
- Guan, W.-j., Liang, W.-h., Zhao, Y., Liang, H.-r., Chen, Z.-s., Li, Y.-m., Liu, X.-q., Chen, R.-c., Tang, C.-l., Wang, T., et al. (2020b). Comorbidity and its impact on 1590 patients with covid-19 in china: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5).
- Gujski, M., Humeniuk, E., e Bojar, I. (2020). Current state of knowledge about sars-cov-2 and covid-19 disease in pregnant women. *Med Sci Monit*, 26(e924725).
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., et al. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of covid-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7):e3319.
- Hart, J. T. (1971). The inverse care law. *The Lancet*, 297(7696):405–412.
- Hasell, J., Mathieu, E., Beltekian, D., Macdonald, B., Giattino, C., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., e Ritchie, H. (2020). A cross-country database of covid-19 testing. *Scientific data*, 7(1):1–7.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *The Lancet*, 395(10223):497–506.

- Huggard, D., Kelly, L., Ryan, E., McGrane, F., Lagan, N., Roche, E., Balfe, J., Leahy, T. R., Franklin, O., Doherty, D. G., et al. (2020). Increased systemic inflammation in children with down syndrome. *Cytokine*, 127:154938.
- Hussaina, A., Mahawar, K., e Xia, Z. (2020). Obesity and mortality of covid-19. *Meta-analysis Obes Res Clin Pract Jul-Aug*, 14(4):295–300.
- IBGE (2021). Desigualdades sociais por cor ou raça no brasil.
- Jafar, N., Edriss, H., e Nugent, K. (2016). The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *The American journal of the medical sciences*, 351(2):201–211.
- Jang, S.-N. e Kim, D.-H. (2010). Trends in the health status of older koreans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3):592–598.
- Jesus, R. d., Guimarães, R. P., Bergamo, R., Santos, L. C. F. d., Matta, A. S. D. d., e Paula Júnior, F. J. d. (2013). Sistema gerenciador de ambiente laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(3):525–529.
- Ji, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Z., Yang, T., Zhao, P., Chen, G., Cheng, G., Wang, Y., Bi, J., et al. (2020). Prediction for progression risk in patients with covid-19 pneumonia: the call score. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6):1393–1399.
- Kaplan, E. L. e Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*, 53(282):457–481.
- Lai, C.-C., Liu, Y. H., Wang, C.-Y., Wang, Y.-H., Hsueh, S.-C., Yen, M.-Y., Ko, W.-C., e Hsueh, P.-R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3):404–412.
- Lancet, T. (2020a). Covid-19 in brazil:“so what?”. *Lancet (London, England)*, 395(10235):1461.
- Lancet, T. (2020b). Emerging understandings of 2019-ncov. *Lancet (London, England)*, 395(10221):311.
- Leite-Cavalcanti, C., Rodrigues-Gonçalves, M. d. C., Rios-Asciutti, L. S., e Leite-Cavalcanti, A. (2009). The prevalence of chronic disease in a group of elderly brazilian people and their nutritional status. *Revista de Salud Pública*, 11(6):865–877.
- Leung, K., Shum, M. H., Leung, G. M., Lam, T. T., e Wu, J. T. (2021). Early transmissibility assessment of the n501y mutant strains of sars-cov-2 in the united kingdom, october to november 2020. *Eurosurveillance*, 26(1):2002106.
- Lewis, T. T., Cogburn, C. D., e Williams, D. R. (2015). Self-reported experiences of discrimination and health: scientific advances, ongoing controversies, and emerging issues. *Annual review of clinical psychology*, 11:407–440.

- Li, L.-q., Huang, T., Wang, Y.-q., Wang, Z.-p., Liang, Y., Huang, T.-b., Zhang, H.-y., Sun, W., e Wang, Y. (2020). Covid-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(6):577–583.
- Liao, D., Zhou, F., Luo, L., Xu, M., Wang, H., e Xia, J. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of covid-19: a retrospective cohort study. *The Lancet (London, England)*, 7(9):E671–78.
- Lima, C. R. d. A., Schramm, J. M. d. A., Coeli, C. M., e Silva, M. E. M. d. (2009). Review of data quality dimensions and applied methods in the evaluation of health information systems. *Cadernos de saude publica*, 25(10):2095–2109.
- Lima-Costa, M. F., Matos, D. L., Camargos, V. P., e Macinko, J. (2011). Tendências em dez anos das condições de saúde de idosos brasileiros: evidências da pesquisa nacional por amostra de domicílios (1998, 2003, 2008). *Ciência & saúde coletiva*, 16(9):3689–3696.
- Liu, B. M. e Hill, H. R. (2020). Role of host immune and inflammatory responses in covid-19 cases with underlying primary immunodeficiency: A review. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 40(12):549–554.
- Liu, S., Zhi, Y., e Ying, S. (2020). Covid-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 59:78–88.
- Lopardo, G. D., Fridman, D., Raimondo, E., Albornoz, H., Lopardo, A., Bagnulo, H., Goleniuk, D., Sanabria, M., e Stambouljian, D. (2018). Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in south america. *BMJ open*, 8(4):e019439.
- Mehta, P., McAuley, D., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R., Manson, J., e Collaboration, H. (2020). Covid-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet (London, England)*, 395(10229):1033.
- Mellan, T. A., Hoeltgebaum, H. H., Mishra, S., Whittaker, C., Schnekenberg, R. P., Gandy, A., Unwin, H. J. T., Vollmer, M. A., Coupland, H., Hawryluk, I., et al. (2020). Report 21: Estimating covid-19 cases and reproduction number in brazil. *medRxiv*.
- Mello Jorge de, M. H. P., Laurenti, R., e Gotlieb, S. L. D. (2010). Avaliação dos sistemas de informação em saúde no brasil. *Cad. Saúde Colet*, 18(1):07–18.
- Minotti, C., Tirelli, F., Barbieri, E., Giaquinto, C., e Donà, D. (2020). How is immunosuppressive status affecting children and adults in sars-cov-2 infection? a systematic review. *Journal of Infection*.
- Mireles-Cabodevila, E., Dugar, S., e Chatburn, R. L. (2018). Aprv for ards: the complexities of a mode and how it affects even the best trials. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 9):S1058.

- Moraes, R. F. d. (2021). A segunda onda da pandemia (mas não do distanciamento físico): Covid-19 e políticas de distanciamento social dos governos estaduais no brasil. [Online; accessed May 02, 2021].
- Noronha, K. V. M. d. S., Guedes, G. R., Turra, C. M., Andrade, M. V., Botega, L., Nogueira, D., Calazans, J. A., Carvalho, L., Servo, L., e Ferreira, M. F. (2020). Pandemia por covid-19 no brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cadernos de Saúde Pública*, 36:e00115320.
- of the People's Republic of China, N. H. C. (2020). National health commission of the people's republic of china. [Online; accessed April 02, 2021].
- Oliveira, L. R., Gouveia, A. S. A., Matias, D. A., Silva, W. S., dos Santos, V. D., e Toazza, M. R. (2021). Análise epidemiológica da segunda onda de covid-19 no estado da bahia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(4):e7006–e7006.
- Pal, R. e Bhadada, S. K. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4):513–517.
- Pan, Y. e Guan, H. (2020). Imaging changes in patients with 2019-ncov.
- Paula Júnior, F. J. d., Matta, A. S. D. d., Jesus, R. d., Guimarães, R. P., Souza, L. R. d. O., e Brant, J. L. (2017). Sistema gerenciador de ambiente laboratorial-gal: Avaliação de uma ferramenta para a vigilância sentinela de síndrome gripal, brasil, 2011-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26:339–348.
- Penna, C. (2013). "desigualdades regionais no brasil: Natureza, causas, origens e soluções", de alexandre rands barros. *Análise Econômica*, 31(59).
- Peres, I. T., Bastos, L. d. S. L., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Dantas, L. F., Antunes, B., Maçaira, P. M., Baião, F. A., Hamacher, S., e Bozza, F. A. (2021). Sociodemographic factors associated with covid-19 in-hospital mortality in brazil. *Public health*, 192:15–20.
- Phillips, T. (2020). Brazil: Bolsonaro's defiance of distancing criticized by health minister. [Online; accessed May 02, 2021].
- Pimenta, F. B., Pinho, L., Silveira, M. F., e Botelho, A. C. d. C. (2015). Fatores associados a doenças crônicas em idosos atendidos pela estratégia de saúde da família. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20:2489–2498.
- Prado, M. F. d., Antunes, B. B. d. P., Bastos, L. d. S. L., Peres, I. T., Silva, A. d. A. B. d., Dantas, L. F., Baião, F. A., Maçaira, P., Hamacher, S., e Bozza, F. A. (2020). Análise da subnotificação de covid-19 no brasil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, (ahead).
- R Core Team (2019). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Version 3.6.0 - R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>.

- Rafael, R. d. M. R., Neto, M., de Carvalho, M. M. B., David, H. M. S. L., Acioli, S., e de Araujo Faria, M. G. (2020). Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de covid-19: o que esperar no brasil? *Revista enfermagem UERJ*, 28:49570.
- Ranzani, O. T., Bastos, L. S., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Baião, F., Hamacher, S., e Bozza, F. A. (2021). Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for covid-19 in brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Razanamahery, J., Soumagne, T., Humbert, S., Brunel, A., Lepiller, Q., Daguindau, E., Mansi, L., Chirouze, C., e Bouiller, K. (2020). Does type of immunosuppression influence the course of covid-19 infection? *Journal of Infection*, 81(2):e132–e135.
- Regitz-Zagrosek, V. (2012). Sex and gender differences in health: Science & society series on sex and science. *EMBO reports*, 13(7):596–603.
- Roberto, G. A., Rodrigues, C. M. B., Dallacqua, L. O., e Melro, L. M. G. (2020). Ventilação mecânica em pacientes portadores de covid-19. *ULAKES JOURNAL OF MEDICINE*, 1.
- Roth, G. A., Emmons-Bell, S., Alger, H. M., Bradley, S. M., Das, S. R., de Lemos, J. A., Gakidou, E., Elkind, M. S. V., Hay, S., Hall, J. L., Johnson, C. O., Morrow, D. A., Rodriguez, F., Rutan, C., Shakil, S., Sorensen, R., Stevens, L., Wang, T. Y., Walchok, J., Williams, J., e Murray, C. (2021). Trends in Patient Characteristics and COVID-19 In-Hospital Mortality in the United States During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*, 4(5):e218828–e218828.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., e Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from wuhan, china. *Intensive care medicine*, 46(5):846–848.
- Russo, G. C., Bernardes, N., Baraldi, N. R., Saraiva, D. J. B., Angelis, K. D., Lantieri, C. J. B., e Saraiva, J. F. (2020). Actions against covid-19 in the down syndrome population. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(5):939–941.
- Santos, M. M. d. e Grangeiro, A. R. S. (2020). Ocorrência de casos confirmados e óbitos por covid-19 no estado do ceará no período de março a julho de 2020. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, 8(3):684–691.
- Schwartz, D. A. (2020). An analysis of 38 pregnant women with covid-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of sars-cov-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(7):799–805.
- SIVEP-Gripe (2021). Dicionário de dados - ficha de registro individual – casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizados.
- Smith, S. M., Wallace, E., O’Dowd, T., e Fortin, M. (2016). Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Struthers, C. A. e Kalbfleisch, J. D. (1986). Misspecified proportional hazard models. *Biometrika*, 73(2):363–369.

- Su, H., Yang, M., Wan, C., Yi, L., Tang, F., Zhu, H., Yi, F., Yang, H., Fogo, A., Nie, X., et al. (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with covid-19 in china. *Kidney International*, 10.
- Tan, W. e Aboulhosn, J. (2020). The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (covid-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 15:70–77.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., e Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4):844–47.
- Tavares, F. F. e Betti, G. (2020). Vulnerability, poverty and covid-19: risk factors and deprivations in brazil. [Online; accessed May 02, 2021].
- Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E. J., Msomi, N., et al. (2020). Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (sars-cov-2) lineage with multiple spike mutations in south africa. *medRxiv*.
- Téllez, L. e Mateos, R. M. M. (2020). Actualización en covid-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterología y hepatología*.
- Tempiski, P. Z., Miyahara, K. L., Almeida, M. D., de Oliveira, R. B., Oyakawa, A., e Battistella, L. R. (2011). Protocolo de cuidado à saúde da pessoa com síndrome de down-imrea/hcfmusp. *Acta fisiátrica*, 18(4):175–186.
- Therneau, T. M. (2020). *A Package for Survival Analysis in R*. R package version 3.2-3.
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J., Pfeffer, M., e Solomon, S. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *The New England Journal of Medicine*.
- Victora, C. G., Huttly, S. R., Fuchs, S. C., e Olinto, M. (1997). The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International journal of epidemiology*, 26(1):224–227.
- Voloch, C. M., da Silva Francisco, R., de Almeida, L. G., Cardoso, C. C., Brustolini, O. J., Gerber, A. L., Guimarães, A. P. d. C., Mariani, D., da Costa, R. M., Ferreira, O. C., et al. (2021). Genomic characterization of a novel sars-cov-2 lineage from rio de janeiro, brazil. *Journal of virology*, 95(10).
- Werneck, G. L. e Carvalho, M. S. (2020). A pandemia de covid-19 no brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada.
- WHO (2020). Oms declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. [Online; accessed May 02, 2021].
- WHO (2021a). Folha informativa sobre covid-19. [Online; accessed May 02, 2021].
- WHO (2021b). Who coronavirus (covid-19) dashboard. [Online; accessed May 02, 2021].

- Wickham, H. (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*.
- Wilkinson, R. G., Marmot, M., Organization, W. H., et al. (1998). *Social determinants of health: the solid facts*. Number EUR/ICP/CHVD 03 09 01. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., et al. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in china. *Nature*, 579(7798):265–269.
- Xu, H., Ai, L., Qiu, C., Tan, X., Jiao, B., Luo, A., Li, S., Liu, S., e Yan, L. (2020a). Covid-19: a risk factor for fatal outcomes in patients with comorbid cardiovascular disease. *Aging (Albany NY)*, 12(19):18866.
- Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., e Zheng, X. (2020b). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40(5):998–1004.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., e Zhou, Y. (2020a). Prevalence of comorbidity and its effects in patients infected with sars-cov-2: a systematic review and metaanalysis. *Int. J. Infect. Dis*, 94:91–95.
- Yang, Y., Lu, Q., Liu, M., Wang, Y., Zhang, A., Jalali, N., Dean, N., Longini, I., Halloran, M. E., Xu, B., et al. (2020b). Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in china. *MedRxiv*.
- Yanga, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., e Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidity and its effects in patients infected with sars-cov-2: a systematic review and metaanalysis. *Int. J. Infect. Dis*, 94:91–95.
- Ye, M., Wysocki, J., William, J., Soler, M. J., Cokic, I., e Batlle, D. (2006). Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(11):3067–3075.
- Zaki, A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in saudi arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367(19):1814–20.
- Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., Lou, Y., Gao, D., Yang, L., He, D., et al. (2020). Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-ncov) in china, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International journal of infectious diseases*, 92:214–217.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., et al. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in wuhan, china: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395:1054–62.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., et al. (2020b). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798):270–273.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., e Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8):727–733. PMID: 31978945.

# Apêndice

## A Códigos

Os códigos deste trabalho podem ser acessados em: <https://github.com/gabisrech/TCC>.

## B Gráficos

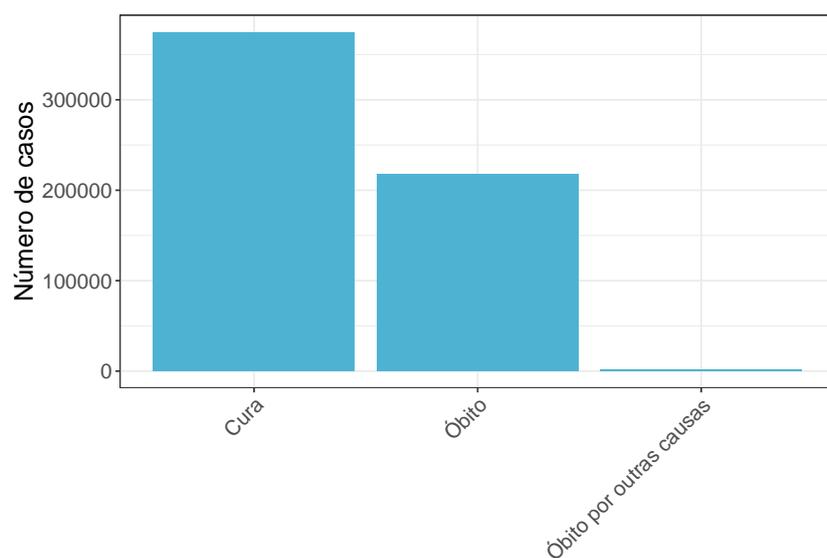


Figura B.1: Evolução dos casos

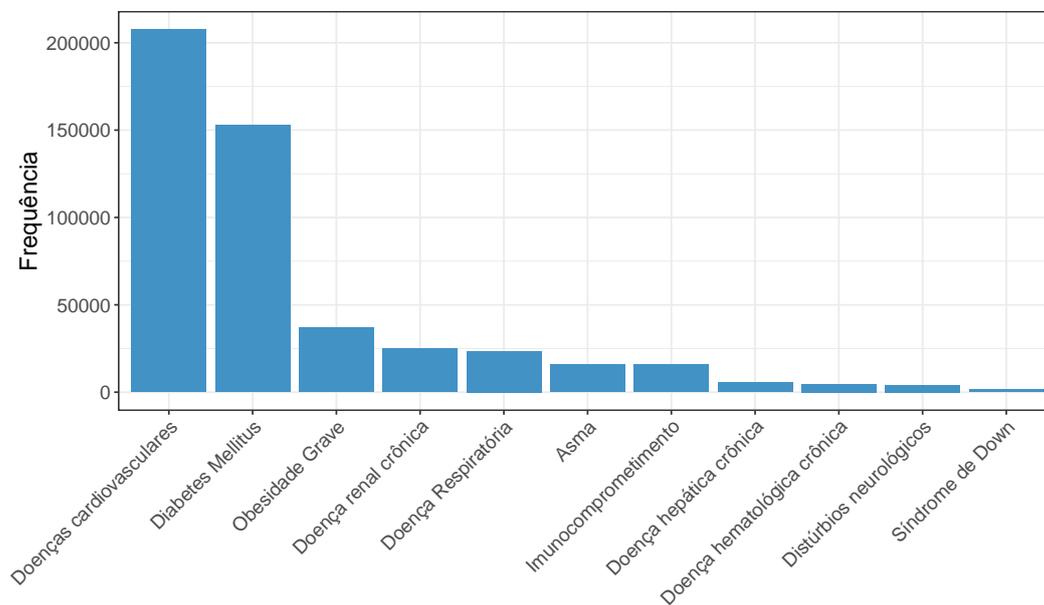


Figura B.2: Condições de saúde

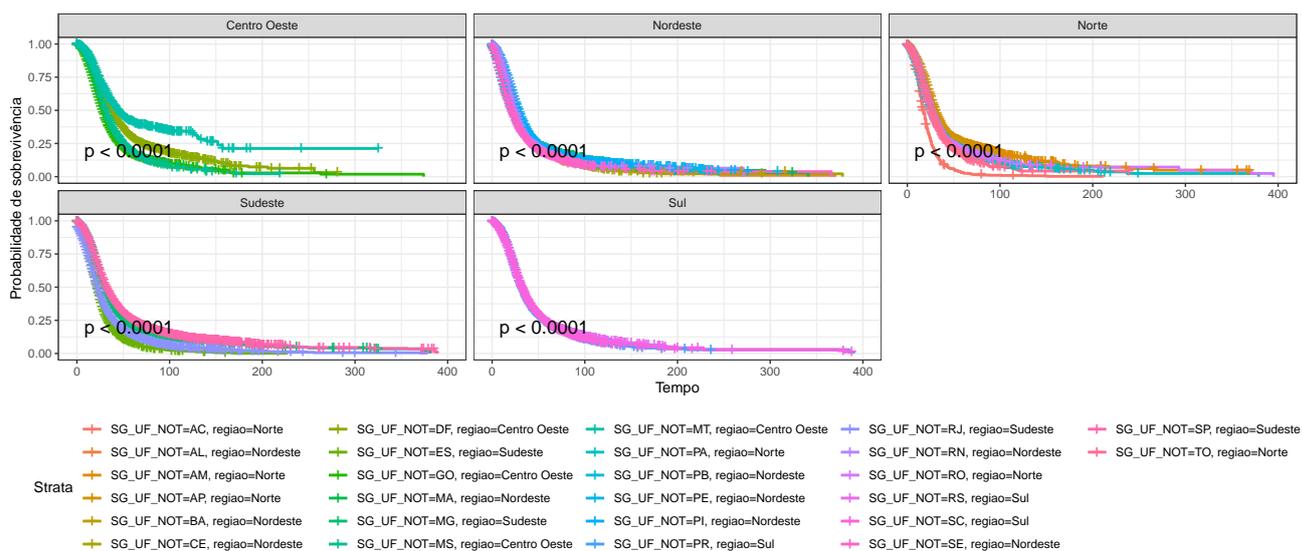


Figura B.3: Estimador de Kaplan-Meier estratificado por estado e por região

## C Tabelas

Tabela C.1: Sintomas

Sintomas	<b>N = 594.477</b>
Dispneia	414.027 (77,9)
Tosse	411.490 (77,4)
Febre	361.122 (69,2)
Saturação $O_2 < 95\%$	343.931 (68,1)
Desconforto Respiratório	333.989 (67,2)
Dor de garganta	103.080 (23,1)
Diarreia	80.479 (18,2)
Fadiga	78.243 (28,2)
Vômito	46.521 (10,7)
Perda do Paladar	38.397 (14,1)
Perda de Olfato	38.321 (14,1)
Dor abdominal	20.336 (7,6)